

GİRİŞ

Gebelik sırasında sigara içiminin; prematürite (1-3), doğum ağırlığının düşük olması (4-7), plasentada (8) ve doğumdan sonra çocuğun solunum sisteminde ve nörolojik gelişiminde olumsuz değişiklikler (9,10) gibi zararlı etkileri bilinmektedir.

Sigaranın fetal büyüme ve gebelik seyri üzerine etkileri plasental vasküler yatakta azalan kan akımı ile ilgilidir (11). Bu etki akut dönemde sigara içimine cevap olarak salgılanan vazoaaktif ajanlar ve nikotin, kronik dönemde ise plasentadaki yapısal değişiklikler ile ilgilidir.

Sigara tiryakilerinde, sigara içimi sonrası umbilikal plasental dolaşımında direnç artışı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (12). Uterin arter kan akımında direnç artışı ve akımda azalma Preeklampsi ve İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGG) ile ilişkili olması açısından önemlidir (13,14). Fetal beyin kan akımını ve dolayısıyla serebral gelişimi etkileyen en önemli faktör dokulardaki oksijen saturasyonudur. Nikotinin etkilerini araştırmak için yapılan hayvan çalışmalarında anneleri sigara içen infantlarda serebral kan akımının azaldığı gösterilmiştir (15, 16).

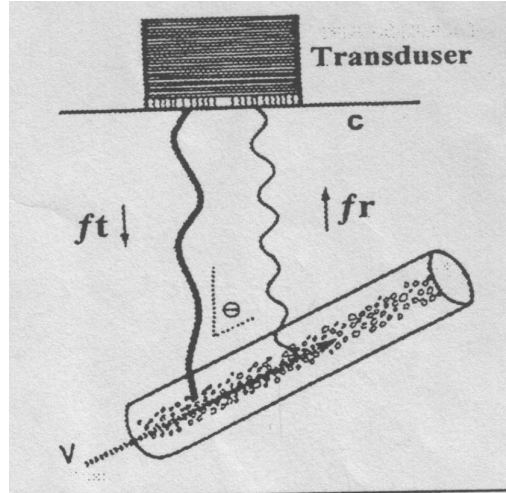
Maternal sigara içiminin plasental kan akımı ve vasküler direnç üzerine olan etkilerini gösteren birçok çalışma olmasına rağmen bu etkilerin akut ya da kronik dönemde oluşup, oluşmadığı hala tartışmalıdır. İnsanlarda sigaranın fetal ve plasentadaki kanlanma üzerinde sahip olduğu akut etkilerle ilgili, birbirini tutmayan sonuçlar yayınlanmıştır. Söz konusu yayınların çoğunda fetoplasental vasküler değişikliklerin kronik etkiler nedeniyle olduğu yorumu yapılmıştır.

Bu çalışmadaki amacımız maternal sigara içiminin; uterin, umbilikal ve fetal serebral kan akımına olan etkilerini Doppler ile saptayarak, sigaraya bağlı olumsuz risk faktörlerini ortaya koymaktır.

DOPPLER PRENSİPLERİ

Doppler Teorisi

1842 yılında Christian Johann Doppler ilk olarak sonradan kendi adıyla anılan Doppler efektini tarif etmiştir. Buna göre, bir ses kaynağından çıkan ses dalgasını algılayan alıcı ile ses kaynağı arasındaki mesafenin değişmesine bağlı olarak ses dalgasının frekansında meydana gelen değişme Doppler efekti olarak bilinmektedir (Şekil 1). Ses kaynağı ve alıcı arasındaki mesafenin azalması, ses dalgasının alıcı tarafından daha yüksek frekansta algılanmasına neden olur; uzaklaşması halinde ise frekans düşer. Vericiden çıkan sesin frekansı ile alıcının algıladığı sesin frekansı arasındaki fark " Doppler-frekansı " veya " Doppler-shift " olarak adlandırılır.



Şekil – 1 : Vasküler ultrasonografide Doppler etkisinin şematik çizimi

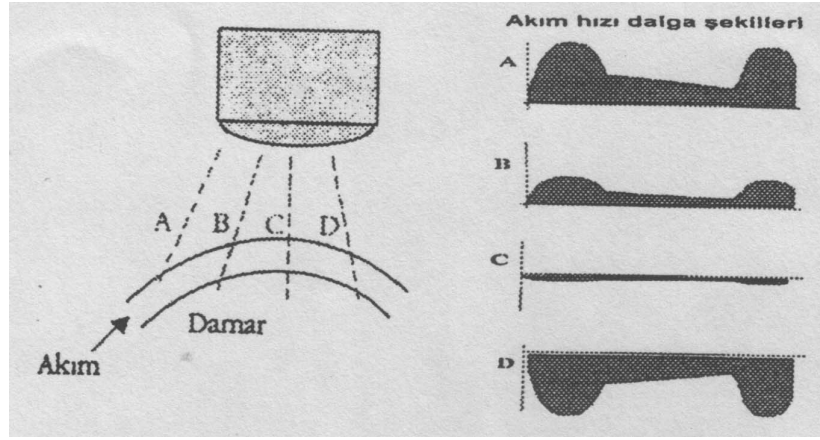
Doppler efektinin tıpta kullanılması ile ilk defa 1959 yılında Satumora, kanın damarlardaki akım hızının noninvazif şekilde ölçülebileceğini göstermiştir. Ultrasonografi cihazlarının transdüserinden gönderilen ses dalgası kanın şekilli elemanlarına çarparak geri dönmesi ile gönderilen ve dönen ses dalgasının frekansında değişme meydana gelir. Teorik olarak bu sistemde yer alan her bir birimin (verici, alıcı ve obje) hareket etmesi mümkün olsa da, tıptaki uygulamalarda alıcı ve verici birimler sabit olup (aynı ultrason probunda yer alan alıcı ve verici kristaller) sadece obje (kanın şekilli elemanları) hareketlidir. Geriye dönen ses dalgasının karakteri ultrasonografik ses dalgasının ilerlediği ortama (dokunun özelliğine) objenin transdüserine olan mesafesine, obje ile transdüser arasındaki açıya ve objenin kendisinin özelliklerine bağlı olarak değişir.

Ses dalgalarının frekansında meydana gelen değişme (f_d), yani Doppler efekti, kan akımının hızı (v), kan damarı ile ses dalgasının ilerlediği yön arasındaki insonasyon açısı (θ) ve transdüserden gönderilen ses dalgasının frekansıyla (f_t) doğru orantılı, buna karşılık ses dalgasının dokulardan ilerlerkenki hızıyla (c) ters orantılıdır:

$$f_d = \frac{2f_t v \cos \theta}{c}$$

Gönderilen ve dönen ses dalgasının dokular içindeki hızının sabit olduğu kabul edilmektedir. Yukarıdaki eşitlikten anlaşılacağı gibi, kan akım hızı arttıkça Doppler frekansı (f_d) artmaktadır. Aynı şekilde gönderilen ses dalgasının frekansı arttıkça Doppler frekansı artmaktadır. Bu yüksek frekanslı ses dalgalarının düşük kan akım hızlarının algılanmasında düşük frekanslara göre daha duyarlı olduklarını göstermektedir. Ne yazık ki abdominal

ultrasonografide yüksek frekanslı ultrasonografik ses dalgalarının penetrasyonu düşük olduğundan düşük frekanslı (3,5-5 Mhz) ses dalgaları kullanılmaktadır, ancak buna bağlı olarak da düşük akım hızlarının saptanması güçleşmektedir. Gönderilen ses dalgasının yönüyle incelenen damar arasındaki açının küçülmesi Doppler frekansını arttırmakta, bu da elde edilen sinyalin kalitesini arttırmaktadır. İdeal olarak insonasyon açısının 60 dereceden küçük olmasına dikkat edilmelidir. Bu etki Şekil 2' de gösterilmiştir.



Şekil - 2 : Ultrasonografide vasküler yapıların tipik akım hızı dalgaformları. Transdüserine doğru pulsatil arteriyel akım (pozitif sıfır çizgisinin üzerinde); transdüserden uzak devamlı düşük hızlı venöz akım (negatif)

İncelenen damardaki mutlak kan akım hızının insonasyon açısına bağlı olması nedeniyle akım hızlarını ölçerken açı düzeltilmesi yapılması gerekir. Ses dalgasının frekansında meydana gelen bu değişimlerden elde edilen veriler bilgisayar aracılığıyla değerlendirilmektedir. Doppler spektral analizi denilen bu değerlendirme işleminden sonra, akım hızı dalga şekilleri (AHD) oluşturulmaktadır. AHD' leri zamana karşı kan akım hızında meydana gelen değişimin kodlanması ile elde edilen dalga şekilleridir. Bu AHD oluşturulurken geriye dönen ses dalgaları yanında, gönderilen ve geri dönen

ses dalgalarının dokularda oluşturdukları titreşimler, transdüserin çalışması sırasında cihazın kendisinin meydana getirdiği yüksek frekanslar ve dokularının kendilerine ait hareketlerinden oluşan düşük frekanslı artefaktların filtre edilmesi gerekir. Bu amaçla Doppler cihazlarının üç farklı ayarı mümkündür:

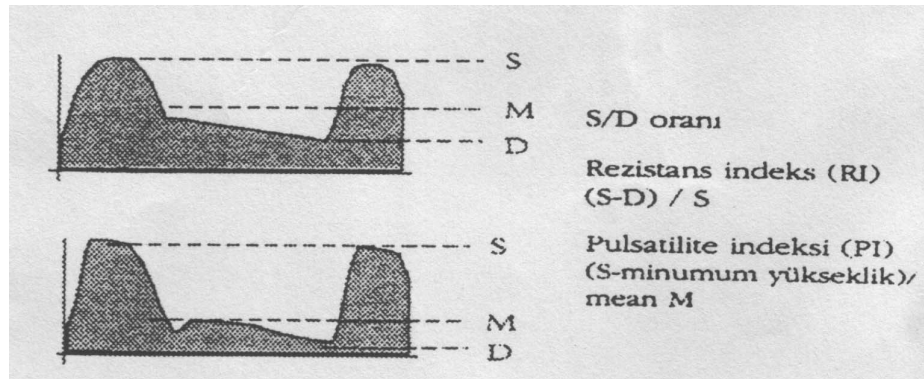
a. Düşük geçiş filtresi (“ Low-pass filtering “): Sadece belli bir frekansın altındaki ses dalgalarının algılanmasını sağlamakta ve temelde cihazın meydana getirdiği yüksek frekansları filtre etmektedir.

b. Yüksek geçiş filtresi (“ High-pass filtering “): Sadece belli bir frekansın üzerindeki ses dalgasının algılanmasını sağlayan ve operatör tarafından ayarlanabilen bir fonksiyon olup temelde damar cidarını veya dokuların hareketinden kaynaklanan düşük frekanslı ses dalgalarını ortadan kaldırmayı amaçlayan bir fonksiyondur. Ancak yüksek geçiş filtresi düşük kan akımlarına bağlı Doppler sinyalini de ortadan kaldıracabileceğinden, özellikle diyastol sırasındaki kan akımlarının saptanmasını engelleyerek hatalı olarak diyastolde akım kaybı izlenimini verebilir.

c. Örnekleme alanı (“ Sample volume “): Verilerin toplandığı alanı belirler. Ultrasonografik inceleme sırasında kaliperlerle örnekleme alanının büyüklüğü belirlenir. Alıcı, örnekleme alanından gelecek verileri algılamak amacı ile sadece belli zaman aralığında dinleme moduna geçecektir; diğer zamanlarda dinleme modu devre dışı kalarak örnekleme alanının dışında kalan bölgelerden dönen sinyaller algılanmayacaktır. Örnekleme alanının büyüklüğünü seçerken bu alanın incelenecek damardan daha geniş olmasına dikkat edilmelidir.

Doppler İndeksleri

İncelenen damarlardaki gerçek akım hızının ölçülmesi güç olduğundan, AHD' yi değerlendirirken genelde sistol ve diyastoldeki kan akımlarının hızları karşılaştırılmaktadır. Bu amaçla temelde üç Doppler indeksi kullanılmaktadır: PI (" Pulsatilité indeksi ") (30), RI (" Rezistans indeksi ") (31) ve S/D (Sistol / Diastol) oranı (32) (Şekil 3).



Şekil – 3: Doppler İndeksleri

Bu indeksler AHD' lerin belli kesimlerinin birbirlerine olan oranlarını temsil ettiğinden ve incelenen damardaki kan akımının mutlak hızı saptanmadığından ölçümleri yaparken insonasyon açısının da düzeltilmesine gerek yoktur, ancak her üç indekste kalp hızı, kan basıncı, kalbin kontraktilitesi gibi fizyolojik değişkenlerden etkilenmektedir. Teorik olarak indekslerin her birinin anlamı birine eşit ve hiçbirisinin diğerine üstünlüğü yoktur; bu nedenle hangi indeksin kullanılacağı kişisel seçime bağlıdır. Ancak bazı patolojik durumlarda diyastolik akım sıfıra yaklaşabilir. O zaman S/D oranında paydanın sıfır olması halinde sonuç sonsuz olacağından klinik kullanımda PI ve RI tercih edilebilir.

Doppler Ultrason cihazları :

Doppler etkisinden 4 şekilde yararlanılmaktadır:

1. “ Continuous wave Doppler “ (CWD)
2. “ Pulsed wave Doppler “ (PWD) (Ultrasonun B-Modu ile birlikte kullanılan şekline “ Duplex Doppler “ denmektedir)
3. “ Color flow Doppler imaging “ (CDI)
4. “ Power Doppler “ (PD)

“Continuous Wave Doppler” : Bu teknik Doppler ultrasonografinin en basit şeklidir. Cihazda iki ayrı ultrason kristali bulunmakta ve birinden devamlı olarak ultrason gönderilirken, diğeri tarafından dönen dalgalar devamlı olarak “ dinlenmektedir “ . Doppler sinyali, Doppler demetinin yolu üzerinden geçen tüm damarlardan toplanır. İncelenen damarlar görülmeden ve tam olarak hangi damarın incelendiği bilinmeden, “ bilinen “ AHD’ leri elde edilene kadar transdüserin hareket ettirilmesi sureti ile inceleme yapılmaktadır.

“Pulsed Wave Doppler” : Tek bir kristal tarafından ultrason dalgası hem gönderilmekte ve hem de dönen dalgalar dinlenmektedir. Bu sistemde ultrason dalgası çok kısa bir zaman dilimi içerisinde gönderilmekte ve geriye kalan uzunca bir sürede dönen ses dalgaları dinlenmektedir; ses dalgaları belli zamanlarda arka arkaya gönderildiğinden “ Pulsed wave “ Doppler ismi verilmektedir. CWD’ a karşı en önemli üstünlüğü, ultrasonografik inceleme yapılan bölgenin derinliğinin ve örnekleme alanının (“ sample volume “) ayarlanması ile incelenecek bölgenin tam olarak saptanmasına olanak

sağlamasıdır. Bu nedenle çalışma prensibi ultrasonografinin B-moduna benzerlik gösterir. PWD sistemlerinin önemli bir dezavantajı “ aliasing “ efektinin oluşabilmesidir.

Duplex Doppler Ultrason (Yönlendirilmiş görüntülü Doppler ultrason): Bu teknikte PWD ultrasonografi ile ultrasonografinin klasik B-modu görüntüsü kombine edilmiştir. Bu şekilde Doppler ultrasonu incelenecek damara yönlendirmek için eş zamanlı olarak B-modunun görüntüsü kullanılmaktadır. Cihaz sürekli olarak B-modu ile PWD ultrasonografi arasında gidip gelerek her iki sistemi de real-time olarak aktive eder. Ancak bu şekilde hem B-modu hem de PWD ultrasonografi ile elde edilen görüntüleri net olmaz. AHD’ nin rezolüsyonunu arttırmak için, doğru damar bulunduktan sonra, arka plandaki B-moduna ait görüntünün dondurularak sadece PWD ultrasonografinin çalışması sağlanmalıdır.

“Color Doppler Imaging” (CDI) (Renkli Doppler Görüntüleme): Renkli Doppler ultrason olarak da bilinen bu teknikte ölçülen kan akımlarındaki frekans değişimi eş zamanlı olarak B-modu üzerinde renkli görüntü olarak kodlanmaktadır. “ Pulsed wave “ Dopplerden farkı, B-modunda seçilen bir bölgenin tamamındaki hareketliliğin PWD ultrasonografi kullanılarak incelenmesine olanak sağlamasıdır. Ancak CDI kullanıldığında B-modu üzerine binlerce renk pikselinin oluşturulması gerekebildiğinden, bu görüntülerin oluşturulmasında ihtiyaç duyulan zaman nedeni ile gerek B-modu gerekse renkli Doppler görüntüsünün hızında yavaşlama meydana gelebilmektedir. Bunu engellemek için renkli Doppler penceresinin mümkün olduğu kadar küçük seçilmesi gerekir. CDI’ de renkli Doppler görüntüsü kan akımının yönüne göre kodlanmaktadır: transdüsere yaklaşan akımlar kırmızı, uzaklaşan akımlar ise mavi olarak gösterilmektedir.

Plasental Dolaşımın Fizyolojisi

Doppler bulgularının doğru değerlendirilmesi için gebelik sırasında plasentada meydana gelen değişikliklerin bilinmesi gerekir. Uterus her iki arteria uterina ve arteria ovarikalardan beslenir. Uterin arterler arteria iliaca internadan ayrıldıktan sonra uterusun isthmus bölümüne ulaşır ve uterusun her iki yan duvarlarında ilerleyerek uterus köşelerinde arteria ovarikalarla anastomoz yapar. Uterusun ön ve arka duvarının beslenmesi arteria uterinalardan kaynaklanan ve uterusu dairesel bir biçimde çepeçevre saran arkuat arterlerle olmaktadır. Arkuat arterlerden 90° ye yakın bir açıyla ayrılan miyometriumda ilerleyen radyal arterler ve onun dalları olan spiral arterler miyometrium ve endometriumun kanlanmasından sorumludur. Gebelik sırasında yaklaşık 100 tane spiral arter annenin kan dolaşımını plasentanın intervillöz boşluğuna bağlamaktadır (33).

Gebelik sırasında fetus ve plasentanın metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilmek için kan akımında oluşacak olan on katlık artışı sağlayabilmek için spiral arterlerin yapısında önemli fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Gebeliğin yaklaşık 12. haftasında spiral arterlerin desidua bulunan kısımlarındaki tunika muskularis tabakası trofoblastlar tarafından invaze edilmeye başlanır. Bunun sonucunda spiral arterlerin musküler tabakası fibrinoid bir yapıya döner. Daha sonra 18-20. gebelik haftalarında benzer şekilde spiral arterlerin miyometriumda yer alan kısımlarında da ikincil bir trofoblast invazyonu meydana gelmektedir (34). Trofoblastların damarları bu şekilde invaze etmesi musküler tabakada harabiyete neden olur ve damarların tonusunu kaybetmesini sağlar. Damar cidarındaki bu değişiklikler damarları annenin sistemik dolaşımından gelen vazoaaktif ajanlara cevap veremez hale getirir. Bu şekilde uteroplazental damar yatağı düşük dirençli bir dolaşım halini alır. Uteroplazental damarlarda meydana gelen bu değişimlerin sonucunda normal gebelikte birinci trimesterden başlayarak 24. gebelik haftasına kadar giderek belirginleşen bir

şekilde uterin damarların enddiastolik kan akımında artış meydana gelmektedir (19, 35, 36). Plasentasyonun meydana geldiği bu dönemde akıma karşı direnç artışının bir göstergesi olan erken diastolik çentiklenmenin izlenmesi normal kabul edilmektedir (20).

Gebeliğin ikinci yarısında uterin arterlerin AHD' sinde Erken Diastolik Çentik (EDÇ) persiste etmesi veya tekrar yeniden ortaya çıkması yetersiz trofoblast invazyonuna bağlı olarak kan akımına karşı yüksek direncin devam ettiğini gösterir. EDÇ tek veya çift taraflı olabilir. Bu olgularda gebeliğe bağlı hipertansiyon, IUGG ve intrauterin fetal kayıp riski normal popülasyona göre artmıştır (17, 37, 38). Trofoblast göçü ya hiç olmamakta, ya da miyometrium-desidua sınırının ötesine ilerlemeyip sadece spiral arterlerin desiduada yer alan kısımlarında meydana gelmektedir. Gebeliğin 24-26. haftasından sonra kan akımına karşı yüksek direncin devam etmesinin gebeliğe bağlı hipertansiyon ve IUGG' yi öngörebilmesi bakımından faydalı bulunmuş olması, uteroplental dolaşımın Doppler sonografi ile yoğun bir şekilde incelenmesine neden olmuştur (17, 18, 37, 39, 40-42).

Uterin arterin AHD' leri Doppler incelemesinin yapıldığı bölgeye göre değişmektedir. Bu konuda yapılan araştırmalarda başlıca seçilen bölgeler ana uterin arterler (43), uterusun her iki yanında yer alan arkuat arterler ve subplasental damarlardır (44, 45). Ancak subplasental, arkuat ve radyal arterleri inceleyen çalışmalarda sonuçlar incelenen bölgeye göre değişken olduğundan sonuçları yinelenmek mümkün değildir. Ayrıca bu bölgelerden yapılacak Doppler incelemesi, incelenen alan küçük olduğundan, bütün uteroplental dolaşımın durumu hakkında fikir veremeyecektir. Bu bakımdan doğrudan uterin arterlerin incelenmesi daha doğru sonuçlar verecektir.

Uterin Arter Doppler İncelemesinin Tekniği

Renkli Doppler ultrasonografi yardımı ile arteria uterina her iki eksternal iliak arterleri aprazladıları noktalarda kolayca bulunabilir. Bunun için ultrason probu iliak fossaya yerleştirilerek öncelikle eksternal iliak arter ve venler boylu boyunca görüntülenir. Daha sonra hafifçe umbilikusa kaydırılması ile uterin arterler görünür hale gelir. Uterin arterleri boylu boyunca görmek için bu esnada proba hafif rotasyon hareketi yapılır. Uterin arter zerine PWD' nin örnekleme alanı yerleştirilir. Örnekleme alanı uterin arterlerin periferik kısmına (iliak damarların üzerinde kalan kısmı) veya uterin arterlerin arteria iliaka internadan çıkan proksimal kısmına yerleştirilebilir. Yapılan çalışmalarda her iki noktadan elde edilen Doppler sinyalleri arasında belirgin bir farkın olmadığını göstermiştir (46). Plasentanın bulunduğu taraftaki uterin artere ait PI ve S/D oranları daha düşük olabileceğinden her iki uterin arterin incelenmesi gerekir (47-50). Plasentasyona bağlı olarak dirençte meydana gelen bu farklılık özellikle gebeliğın ilk yarısında belirgindir ve gebelik nc trimestere yaklaşıkça ortadan kaybolur (46, 50).

Normal Uterin Arter Doppler Analizi

İlk trimesterden sonra gebeliğın ilerlemesiyle birlikte uteroplazental damar yatağının giderek genişlemesi ile birlikte maksimum akım hızları ve kanlanmada artış meydana gelmekte buna bağlı olarak da kan akımına karşı olan dirençte progressif bir azalma ortaya çıkmaktadır. Gebeliğın 24 ile 26. haftaları arasında plasentasyona bağlı her iki uterin arterin S/D oranları arasındaki fark ve ED kaybolmalıdır (51, 54).

Patalojik Uterin Arter Doppler Analizi

Patalojik uterin arter Doppleri artmış preeklampsi ve IUGG prevalansı ile ilişkilidir (21, 22, 37, 47). Doppler sonografinin en önemli uygulama alanlarından birisi de bu bakımdan riskli olan gebeliklerin önceden saptanmasına yönelik olmuştur. Daha önceden belirtildiği gibi, özellikle preeklampsi olmak üzere, her iki durumda da spiral arterlerin myometrial kısımlarının invazyonunda bozukluk vardır. Buna bağlı olarak 24-26. gebelik haftasından sonra uterin arterlerin kan akımına karşı olan yüksek direncin devam etmesi dolaylı olarak plasentasyonun bozuk olduğunu göstermektedir. Bu olgularda uterin arterin AHD' si yüksek PI, RI ve S/D oranları ile birlikte persiste eden EDÇ ile karakterizedir.

Uterin arter Doppler analizi özellikle yüksek ve düşük riskli gebe popülasyonların taramasında kullanılmaktadır (21-29). Ancak yapılmış olan bu çalışmalarda popülasyonun, incelemenin yapıldığı gebelik haftasının, kullanılan Doppler tekniğinin (" continuous wave " Doppler veya " pulse wave " Doppler) patolojik uterin arter Doppler kriterlerinin ve incelenen damarların farklı oluşu nedeni ile meta-analiz yapılması mümkün değildir. Buna göre preeklampsinin önceden saptanmasındaki sensitivite %25-%100 arasında değişmektedir. Gebelik haftasının 26. haftaya yakın olması, patolojik kriter olarak persiste eden EDÇ kullanılması ve uterin arterin değerlendirmeye alınması sensitiviteyi artırmaktadır (28). Yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı pozitif prediktif değer de %4-72 arasında değişmektedir. Popülasyondaki yüksek riskli gebeliklerin artması pozitif prediktif değeri yükseltmektedir.

Umbilikal Arter Doppler İncelemesinin Tekniği

Umbilikal arter, Doppler USG (Ultrason)' nin obstetrikte kullanılmaya başlanmasından beri ilk ve en çok çalışılan arterdir. Bu arter herhangi bir Doppler sistemi ile kolaylıkla çalışılabilir. Umbilikal arter kan akım hızı dalga formları abdominal insersiyonda ve plasental insersiyonda biraz farklıdır (55). İndeksler fetal abdominal duvarda, plasental insersiyondan daha yüksektir. Bununla birlikte aradaki fark minimaldir ve bu nedenle pratikte dalga formlarının her zaman aynı yerden elde etmek önemli değildir. Umbilikal arteri değerlendirmek için herhangi bir indeks ve herhangi bir Doppler enstrümanı kullanılabilir. Fetusun hareket etmediği zamanda serbest umbilikal kord segmentinden elde edilen akım ölçülür.

Normal Umbilikal Arter Doppler Analizi

Normal bir gebelikteki umbilikal arter akım hızı dalga formları hem sistolde hem de diyastolde yüksek hızda ileriye akımlı, karakteristik “ düşük-direnç “ paternine sahiptir. Gebeliğin ilerlemesi ile umbilikal arterin akım hızı dalga formları değişir. Birinci trimestirde diyastol sonu akımı sıklıkla yoktur ve ilerleyen gebelikle birlikte diyastolik kompenent artar. Gebeliğin ilerlemesi ile büyük olasılıkla plasental vasküler direncin düşmesine bağlı olarak PI (Persistan İndeks), RI (Rezistans İndeks) ve S/D (Sistol/Diyastol) oranları düşer (56, 57). Gerçekte gebelik boyunca plasentanın büyümesi ve villus sayısındaki artış, umbilikal-plasental vasküler ağacın genişlemeye devam etmesine ve bu yüzden vasküler direncin düşmesine sebep olur.

Patalojik Umbilikal Arter Doppler Analizi

Plasental yetersizlik varlığında yüksek bir plasental direnç vardır ve bu da umbilikal arter dalga formuna diyastolik kompenentinde bir azalma şeklinde yansır (56, 58, 59).

Anormal umbilikal arter dalga formunun PI değeri (veya RI veya S/D) oranı normalin üzerindedir. Plasental yetersizlik zamanla kötüleştikçe diyastolik hız azalır, önce yok olur ve sonra tersine döner.

Umbilikal arterin yüksek S/D oranı, düşük doğum ağırlığı, yüksek morbidite ile birlikte (60).

Orta Serebral Arter Doppler İncelemesinin Tekniği

Orta serebral arter (OSA), fetal serebral dolaşımı değerlendirmek için tercih edilen damardır; çünkü bulunması kolaydır; tekrar edilebilirdir; ve beyin koruyucu (brain sparing) etki hakkında bilgi vermektedir (61). Ek olarak USG izdüşümü ile akım hız yönü arasında sıfır dereceye yakın açı ile çalışılabilmekte ve bundan dolayı gerçek kan akım hızı ile ilgili bilgi edinilebilmektedir. OSA ölçümü için, fetal başa baskı yapmayacak şekilde maternal abdomene minimum bası ile biparyetal çap ölçümünün altında kalan transvers kesitler alınır. Bu kesitte renkli Doppler kullanılarak Willis poligonu görüntülenir. Bu görüntüden elde edilen orta serebral arterin proba yakın tarafı inceleme için kullanılır. Kesik akım dalga formu elde etmek için gönderilen ses dalgalarının yönü ile orta serebral arterin doğrultusu arasında yirmi dereceden az açı olmasına özen gösterilir.

Normal Orta Serebral Arter Doppler Analizi

Fetal kalp hızı ile OSA PI' sı arasında ters bir ilişki vardır (62). Bu yüzden normal bir fetusun OSA' sı değişik kalp atım hızlarında ardışık olarak izlenecek olursa, PI' daki değişimler yanlışlıkla sanki erken hipoksidenmiş gibi sanılabilir, oysa ki bu değişik kalp atım sayılarına sekonder bir değişimdir. Erken ve geç gebelikte düşük PI değerleri elde edilir, bunun sebebi de beynin metabolik ihtiyacının bu dönemde artması olabilir (63).

Orta Serebral Arter Pulsatilite İndeksini Etkileyebilecek Faktörler

Normal değerlerle karşılaştırıldığında birçok durum OSA PI' sının yükselmesi ya da düşmesi ile ilgilidir (Tablo 1 ve Tablo 2).

TABLO- 1: Orta Serebral Arter Pulsatilite İndeksinin Düşüklüğü ile İlgili Faktörler

1. Hızlı beyin gelişimi
2. Uterus kontraksiyonları sonrası
3. Yüksek fetal kalp hızı
4. Derin anemi
5. Posttransfüzyon
6. Terapötik amniyosentez
7. Duktal konstiriksiyon ve triküspid yetmezliği
8. Hipoksemi ve asidemi

TABLO- 2: Orta Serebral Arter Pulsatilite İndeksinin Yüksekliği ile İlgili Faktörler

1. Uterus kontraksiyonları
2. Düşük kalp atım hızı
3. Oligohidroamnios
4. Fetal başın kompresyonu
5. Asidemi ile devam eden hipoksemi
6. Hidranensefali
7. Endomethacin

SİGARA

Amerika ve Avustralya kökenli olan tütün 16. Yüzyıldan sonra Avrupa' ya ardından da Asya' ya girmiştir. Bugün hemen hemen her ülkede yetiştirilmektedir. Ticari ürünlerin temeli Nicotiana tabaceum denilen boyu 1,5 metreye varan bir yıllık otsu bir bitkidir. Tütün mamüllerinin %90' ını sigara oluşturur. Sigara üretimi son 20 yılda %50 oranında artmıştır. Son verilere göre Dünya sigara üretimi 5.535.059 milyon adede ulaşmıştır. Bunun 1.720.000 milyon adedi Çin' de üretilmektedir. Türkiyede ise 97.370 milyon adet ile yedinci sırada yer almaktadır (64-68).

Tütün dumanı her yerde kolay bulunabilen kişisel ve çevresel toksik zararları olan bir maddedir. Batı kültüründe 400 yıldır kullanılmasına rağmen, ancak 20. Yüzyılda sağlıkla ilgili ve ekonomik sorunlarla birlikte bir fenomen olarak kabul edilmiştir (69-72).

A.B.D.' de sigara içme eğilimlerinde önemli değişiklikler görülmektedir. Genel anlamda sigara içme oranı azalmaktadır. 1965-1987 yılları arasında yetişkin erkeklerde sigara içme oranı %52' den %32' ye, kadınlarda ise %34' den %27' ye düşmüştür. Günümüzde sigara içen kadın ve erkek sayısı hemen hemen birbirine eşittir. Gençlerde ise sigara içme yatkınlığı kızlarda erkeklerden biraz daha fazladır (68, 73). WHO 1995 yılında tüm dünyada sigara nedeniyle üç milyon ölüm olduğunu tahmin etmektedir ki bu toplam ölümlerin %6' sını teşkil etmektedir (65).

Sigaraya başlama yaşı giderek yirmi yaşların altına inmektedir. Ukrayna' da 1990' da 16-17 yaş çocuklar arasında sigara içme oranı %40' ları bulmaktaydı. Birleşik Devletlerde her gün ortalama 3000 çocuk regüler sigara içicisi olmaktadır (73). WHO' ya göre her çocuğun tütünsüz olarak büyümeye hakkı vardır (65).

Sigara Dumanı

Sigara dumanında 4000' den fazla madde tesbit edilmiştir. Bu maddelerin bir kısmı farmakolojik olarak aktif, bir kısmı antijenik, bir kısmı sitotoksik, bir kısmı mutajenik, bir kısmı ise karsinojeniktir. Bu değişik biyolojik etkiler sigaranın olumsuz etkilerinin değerlendirilmesindeki çatıyı teşkil ederler. Sigara dumanı tütün yaprağının tam olmayan yanması sonucu ortaya çıkan heterojen bir aerosoldur (74-77). Partiküllerin içinde yayıldığı gaz fazında bir maddedir. İçme sırasında ana duman ağız kısmından gelir. Dumanın içeriği çeşitli faktörlerle değişmektedir. Bunlar, tütünün çeşidi, yanmanın derecesi, kağıdın gözenekliliği, katkıları, sigaranın uzunluğu ve filtrelerdir. Tütün yaprağını oluşturan karbonhidratlar, yağsız organik asitler, azot içeren bileşikler ve resindir (74, 75, 77). Sigaranın ısısı ağız kısmında 30 dereceden yanan ucunda 900 dereceye kadar değişmektedir. Yoğun ısıda bazı tütün bileşenleri termik dekompozisyona (piroliz) uğramaktadır. Buharlaştan maddeler direk olarak dumanın içine karışmaktadır. Stabil olmayan maddeler ise tekrar yeni maddeler oluşturmaktadırlar (pirosentez) (74, 75, 77).

Ana duman akımının yaklaşık %95' e yakını gaz fazındadır. Ağırlığının %85' ini azot, oksijen ve karbondioksit oluşturmaktadır. Geri kalan gazlar ve partiküllü kısım sağlık yönünden önemli kısımdır (Tablo 3) (74, 75, 77).

Ana akım dumanda mililitrede 0.3-3.3 milyar partikül vardır; bunların çoğu 0.2-0.5 mikrometre büyüklüğünde olup solunabilinir sınırlardadır (74, 77).

TABLO- 3: Sigara Dumanında Bulunan Maddeler *

MADDE **ETKİ**

Partikül Fazı

Katran	Karsinojen
Polinükleer aromatik hidrokarbonlar	Karsinojen
Nikotine	Ganglionik stimülatör ve depresör
Fenol	Kokarsinojen ve irritan
Krezol	Kokarsinojen ve irritan
B- Naftilamin	Karsinojen
N-Nitrozonornikotin	Karsinojen
Benzopiren	Karsinojen
Eser elementler (nikel, arsenik, polonyum 210 vs.)	Karsinojen
İndol	Tümör hızlandırıcı
Karbazol	Tümör hızlandırıcı
Katekol	Kokarsinojen

Gaz Fazı

Karbonmonoksit	Oksijen kullanımını ve transportunu engeller
Hidrosiyanik asit	Siliatoksin ve irritan
Asetaldehit	Siliatoksin ve irritan
Akrolein	Siliatoksin ve irritan
Amonyum	Siliatoksin ve irritan
Formaldehit	Siliatoksin ve irritan
Azot oksitleri	Siliatoksin ve irritan
Nitrozaminler	Karsinojen
Hidrazin	Karsinojen
Vinil klorit	Karsinojen

* Principles of Internal Medicine 1991' den alınmıştır.

Günde bir paket sigara içen birisi yılda 70.000 kereden fazla duman çekmektedir, ve ağız, burun , farinks, ve trakeobronşial ağacı kaplayan zarlar sık aralıklarla sigara dumanına maruz kalmaktadırlar. Bir kısım maddeler direk olarak membranlara etki ederken diğerleri kana absorbe edilir veya salya içine girerek yutulurlar. Hem aktif hem de pasif içicilerde duman inhale edildikten sonra pulmoner damarlarla sistemik absorpsiyona uğrar (74, 75).

Farmakoloji

Sigara dumanı inhalasyonuna doku ve organ sistemlerinin verdiği cevaplar karmaşık ve çeşitlidir. İnsanlarda yapılan araştırmalar genellikle nikotin ve karbondioksit gibi tek tek maddeleri ya da tüm dumanı içermektedir. Diğer düşük konsantrasyonda bulunan ve daha potansiyel tehlikeli diğer maddeler hakkında hala çok şey bilinmemektedir.

Nikotin, tütünün en karakteristik komponentidir. Çok toksik bir alkaloiddir. Hem ganglion uyarıcı, hem de depresandır. Karakteristik pek çok etkisi katekolamin salınımına aittir. Sigaraya akut kardiyovasküler cevap; sistolik ve diyastolik kan basıncında, kalp hızı ve miyokardiyal kasılma gücünde, miyokardiyal oksijen ihtiyacında ve koroner arter kan akımında artma, miyokardiyal eksitabilite ve periferik vazokonstriksiyon olarak özetlenebilir. Nikotin ayrıca serum glukoz, kortizol, serbest yağ asitleri, vazopressin ve beta endorfin seviyelerini de arttırmaktadır. Tütün bağımlılığında en büyük payın nikotine bağılı olduğu görülmektedir (74, 75, 77).

Karbonmonoksit, oksijen transportu ve kullanılmasına etki eden toksik bir gazdır. Sigara dumanında %2-6 oranında karbonmonoksit vardır. Sigara içenler 400 ppm gibi yüksek konsantrasyonları ciğerlerine çekmekte ve karboksihemoglobin seviyeleri %1 iken, içenlerde bu seviye %2-15 arasında olabilmektedir. Karbonmonoksit kötü yan etkisini oksihemoglobin ve miyoglobinin miktarlarını azaltarak, dolayısıyla oksijen hemoglobin eğrisini sola kaydırarak gerçekleştirir. Sigara içme sonucu ortaya çıkan kronik karboksihemoglobin yüksekliği polisiteminin en sık nedenlerindendir ve

merkezi sinir sisteminde ortaya çıkan bazı araz ve bozukluklara neden olabilir (74, 75).

Sigara dumanı ve yoğunlaştırılmış şekli bazı hayvan türlerinde karsinojeniktir. Sigara dumanında belirlenen majör karsinojenler polinükleer aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler ve nitrozaminlerdir (Tablo 3). Sigara dumanındaki katekol gibi kokarsinojenler kanser yapıcı etkisini artırmaktadır. Sigara içenlerin lenfositlerinde içmeyenlerden daha yüksek oranda bulunan “ **sister chromatid exchange rate** ” mutajenik etkileri göstermede iyi bir belirteçtir (74).

Sigara dumanında ayrıca kuvvetli siliyer toksinler de bulunmaktadır. Bu maddeler bronşial mukus sekresyonunu artırırlar, pulmoner ve mukosilier fonksiyonda akut ve kronik azalmalara sebep olurlar. Sigara dumanı ayrıca akciğerin epitelyal geçirgenliğini de artırmaktadır (74, 78).

Epidemiyoloji

Çeşitli ülkelerde yapılan prospektif çalışmalar sigara içen erkeklerde ölüm oranının içmeyenlere göre %70 daha fazla olduğunu göstermiştir. Sigaranın mortalite üzerine etkisi genç yaş gruplarında daha belirgindir. Kadınlar arasında kesin bir ayırım olmamasına rağmen oran giderek artmaktadır. Sigara içiciliği, Birleşik Devletlerde en geniş ve tek sağlık riskini oluşturmaktadır ki; Tüm ölümlerin 1/6' sına tekabül eden 350.000 prematüre ölüme neden olmaktadır. Koroner kalp hastalığı ve akciğer kanseri mortaliteyi önde götüren durumların başında gelir. Ayrıca sigaraya bağlı kronik hastalıklar sonucu işgücünde azalmalar ve fazla miktarda işgünü kayıpları meydana gelmektedir (64, 74, 78).

Sigara içimi ile mortalite arasında sıkı bir doz-cevap ilişkisi vardır. Sigaraya başlama yaşı, içilen sigara adedi, içilen süre, duman soluma

derinliği mortalite ile yakından ilişkilidir. Klinik, deneysel ve patolojik araştırmalar sigaranın bırakılmasıyla bu artan mortalitenin ortadan kalktığını göstermektedir.

Sigara ve Kadın Sağlığı

Sigara içimi A.B.D.' deki kadınlarda en önemli önlenebilir ölüm nedenlerinden biridir. Sigara içiminin zararları hakkındaki tıbbi delillerin gittikçe artmasına rağmen 22 milyon Amerikalı kadın sigara içmektedir. Toplam sigara içimi prevalansı 1965 ile 1990 yılları arasında %40 azalma gösterirken 1990' dan sonra plato çizmeye başlamıştır (64, 79).

Lise ğrencileri arasında sigara içme oranı son yıllarda yaklaşık %8' lik bir artış göstermiştir. Kadınlara pek çoğu sigaraya 20 yaşından önce başlamaktadır (79).

Doğurganlık ağına gelmiş kadınlara %29' u sigara içmektedir. Yoksulluk içinde yaşayan ve liseden daha az eğitim görmüş kadınlarda sigara içme prevalansı daha fazladır. Gebe kadınlara %19 ila %30 kadarı sigara içmeye devam ederek kendilerini ve bebeklerini bir takım kötü reproduktif olaylara riskine atmaktadır. Sigara içen kadınlara %72' si sigarayı bırakmak istemekte ancak sadece %2,5 kadarı başarılı olabilmektedir (79).

Menopoz: Sigara içenlerde menstruasyonun içmeyenlere göre 1-2 yıl daha erken kesildiğini gösteren en az 13 çalışma mevcuttur. Bu etki doza bağımlıdır ve kişilerin ağırlıkları kontrol edildikten sonra da bu etki devam eder. Ayrıca, 60 yaşın üzerinde sigara içenlerde kalçadaki kemik dansitesi azalması içmeyenlerden belirgin şekilde düşüktür (79).

Reprodüktif etkiler: Sigara içen kadınlarda fertilitenin azaldığına dair deliller mevcuttur. Sigara içimi; ovulatuvar fonksiyon bozukluğu, tubal fonksiyon bozukluğu, implantasyon fizyolojisi bozukluğu, oosit deplesyonu ve erken gebelik kaybında etkilidir. Sigara, sperm karakteristiğini değiştirir. Ayrıca, sigara içenlerde görülme şansı fazla olan invaziv kanserlerin tedavisi de infertilite nedeni olabilir (79, 80).

Ovulatuvar Disfonksiyon: Hayvan deneylerinde nikotinin, doza bağımlı olarak gonodotropin salınımını değiştirdiği, uteinize edici hormon sıçramalarını azalttığı ve prolaktin salınımını azalttığı gösterilmiştir. Siklus ortasında luteinize edici hormon sıçramasındaki değişiklik sigaranın menstrüel siklus üzerine etkilerini açıklayabilir (79).

İyi planlanmış bazı çalışmalarda kadınlardaki ovulatuvar disfonksiyon problemi irdelenmiştir. Klasik bir çalışmada 24.000 kadında, anormal vaginal kanama sıklığı, sigara içenlerde (günde 21 adetten fazla) içmeyenlerden %67 oranında daha fazla bulunmuştur (79).

Tubal Disfonksiyon: Nikotin Rhesus maymunları ve tavşanlarda tubal motiliteyi değiştirir. İnsanlarda ektopik gebelik tubal disfonksiyonun bir belirtisi olabilir. Bir olgu-kontrol çalışmasında konsepsiyon sırasında sigara içen kadınlarda ektopik gebelik riskinin yaklaşık iki kat arttığı gösterilmiştir (79).

Spontan Abortus: İn vitro fertilizasyonla (IVF) ilgili çalışmaları derleyen bir çalışmada; toplanılan oosit sayıları, fertilizasyon hızları ve implantasyon hızları kontrol edildikten sonra sigara içenlerde spontan abortus hızı içmeyenlere göre yaklaşık iki kat daha fazla bulunmuştur. Spontan abortusların karyotipleri çıkarıldığında karyotip anomalisinin sigara içenlerde

düşük olduğu bulunmuştur. Bu durum genetik olmayan bir mekanizmayı düşündürmektedir (79).

Gebeliğe Etkileri: Gebelikte sigara içimi çok iyi bildiğimiz ve toplumu yakından ilgilendiren önemli bir sağlık problemidir, özellikle düşük eğitim seviyeli ve düşük gelirli kesimlerde, genç yaştaki annelerde, planlanmamış gebeliklerde sıklıkla (81). Sigara içiminin gebeliğe etkileri üzerinde çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunlar; plasental değişiklikler, gebelik komplikasyonları ve perinatal kayıplardır. Sigaranın sorumlu olduğu kötü fetal etkilerin temel nedeninin sigara dumanındaki karbonmonoksit ve nikotin olduğu düşünülmektedir. Bu maddeler, maternal dokular ve fetüs için oksijen mevcudiyetini azaltırlar (79).

Gebelikte sigara içimi annenin pulmoner fonksiyonlarında azalmaya yol açar ve fetus kanındaki COHb miktarı artar. Bu da fetüsde gelişim geriliğine neden olan sürekli bir oksijen yetersizliği durumu yaratır (82). Gebelik boyunca sigara dumanına maruz kalan bebeklerin ilk onsekiz ayda solunum fonksiyonlarında belirgin azalma olmaktadır (83).

Sigara içenlerde görülen, bazal membranın hipertrofiye olup kalınlaşması, kalsifikasyon gibi kronik hipoksi ve iskemi olgularında görülen tipik değişikliklerdir. Terminal villuslardaki fetal damarların hacmi azalır, bu da sigara içen kadınların plasentalarında değişim alanlarının azaldığının göstergesidir (84).

Gebelik Komplikasyonları: Sigara içimi konsepsiyonu geciktirir ve gebelik sırasındaki sigara içimi fetüsü olumsuz yönde etkiler. Colaborative Perinatal Project' te sigara içenlerde ablasyo plasenta içmeyenlerden 1,5 kat fazla görülmüştür ve perinatal mortalite ile sonuçlanma şansı daha fazla

bulunmuştur. Kadınların sigarayı ilk prenatal viziten önce bırakmaları halinde ablasyo plasentaya bağlı fetal ve neonatal ölümler %50 azalmıştır (79, 85).

Walsh tarafından yapılan bir çalışmada düşük doğum tartısı riski iki kat, spontan düşük, perinatal ve neonatal mortalite ise üçte bir oranında artmıştır (84, 86). Tıp literatüründe sigara ile düşük doğum ağırlığı arasında sürekli bir ilişki belirtilmiştir. Bu, gestasyonel yaşıyla uyumlu bebeklerin prematür doğumu veya intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerin termde doğumu sonucudur. Anneleri sigara içen bebeklerin doğum tartıları, anneleri sigara içmeyen bebeklere oranla 170-200 gr daha azdır. Ayrıca boy, baş çevresi ve göğüs çevresi ölçüleri de düşmektedir (87-89). Japonya' da yapılan çok geniş bir çalışmada düşük doğum tartısı nedenleri arasında gebelikte sigara içiminin çok önemli olduğu vurgulanmıştır (90). Böylece Nieburg ve arkadaşları fetal tütün sendromunu tarif etme fırsatı bulmuşlardır (91).

Sigara içen anneler gebelikleri boyunca yedi kilogramdan daha az kilo alırlarsa düşük doğum tartılı bebek doğurma riski daha da artmaktadır (92).

Sigara içimiyle erken doğum arasında belirgin bir ilişki yoktur ancak 32 haftadan önce meydana gelen erken doğumlarda sigaranın yakın ilişkisi tesbit edilmiştir (93, 94). Sigara içen anneler arasında kafein tüketimi günde 400 miligramı aşan dozlarda olursa term öncesi doğum riski belirgin bir şekilde artmaktadır (95).

Karbonmonoksit ve nikotin fetal karboksihemoglobin düzeylerinin artmasına sebep olur ve plasental kan akımını azaltır, bu iki olay sonucu fetal dokuların oksijenasyonu bozulur. Diğer bilinen mekanizmalar; plasentadaki yapısal değişiklikler, tütünden emilen metabolitlerin toksik etkileri, fetüsteki artmış kadmiyum seviyelerine bağlı çinko eksikliği, ve tiroidal hiperfonksiyon olarak sıralanabilir.

Düşük doğum tartısı uteroplasental dolaşımın bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu fark; maternal yaş, parite, maternal kilo ve enerji alımı, sosyal sınıf, eğitim seviyesi ve alkol tüketimi gibi faktörler kontrol edildikten sonra da devam etmektedir (96).

Yapılan çalışmalarda günde yirmi sigaradan fazla sigara içen yoğun içici anne bebeklerinde intrauterin gelişme geriliği oranı yaklaşık beş kat artmakta ve doğum tartısında içmeyen anne bebeklerine oranla 510 gramlık bir eksiklik tesbit edilmektedir (97).

Strobino ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada özellikle 23 yaş altı gebeliklerde düşük doğum tartısına daha sık rastlanmaktadır (98).

Gebelik sırasındaki maternal sigara içimi spontan düşük, fetal ölüm, neonatal ölüm ve ani bebek ölüm sendromu risklerini arttırmaktadır. Çalışmalar membranların preterm dönemde prematür rüptürü ile sigara arasında bir ilişkiye işaret etmektedir (84). Sigara ile preterm dönemde prematür membran rüptürü arasındaki ilişkiyi değerlendirirken maternal seksüel aktivite ve maternal genital trakt proteinlerini de kontrol eden çalışmalar gereklidir.

Sigara içenlerde gestasyonel yaşına göre ufak bebek oranı da içmeyenlerden 3,5-4,5 kat fazla bulunmuştur (94, 99). Bir çalışmada ise sigara ile gestasyon yaşına göre ufak bebek arasında bir ilgi saptanmamıştır (100). Sigara içenlerin bebekleri daima daha ufaktır. Gebelikte sigara içiminin fetal gelişimi yavaşlattığı ve göbek kordon kanında eritropoietin düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir (101, 102). Gebeliğin onaltıncı haftasından önce sigarayı bırakanların bebeklerinin doğum ağırlıkları, hiç içmemişlerle aynı olmaktadır (89, 103). Diğer faktörlere bağlı yüksek riske karşın gebelerde sigara içiminin artırdığı bu riskin daha önemli olduğu görülmektedir. Gebelik süresince sigara içiminin devamı aynı zamanda çocuğun süreli fiziksel ve

zeka gelişimini ters yönde etkilemektedir. Prenatal dönem ve gebelik süresince sigara kullanımı aynı zamanda "Bayley Scales of Infant Development" ın (BSID) mental skorlarında azalmaya yol açtığı saptanmıştır (104, 80).

Sigara içiminin yarık damak oluşumunu tetiklediği saptanmıştır (105).

Sigara içen anne bebeklerinin Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) seviyeleri içmeyen anne bebeklerine göre daha düşük, Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) seviyeleri ise içmeyenlere göre yüksek bulunmuştur (106).

Çevresel sigara dumanı etkileri gebelerde çok iyi değerlendirilmelidir. Bilinen toksik maddeler ikincil akım dumanda çok daha yoğun konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Enzim indüksiyonuna bağlı olarak sigara içen anneler toksik maddeleri sigara içmeyen annelere oranla daha çok metabolize edebilmektedirler. Ayrıca uterus ve plasentadaki yetersiz perfüzyon sonucu anomali ve erken doğum riski artmaktadır. Anne kanında artmış CO düzeyleri oksijen transport kapasitesini azaltmaktadır çünkü CO' nun oksijene afinitesi ikiyüz kat daha fazladır (107).

Sigara içen anneler arasında düşük doğum tartısı özellikle hemoglobin seviyeleri üçüncü trimesterde yüksek olanlar arasında sıktır. Ayrıca sigara içenlerin plasentaları içmeyenlere oranla daha büyük ve ağırdır. Ancak bunun hemoglobin seviyeleriyle bir ilgisi tesbit edilememiştir (108).

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2005 ile Mayıs 2006 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve ultrasonografide fetal anomali izlenmeyen, önceki ve bu gebeliğinde risk faktörleri (preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, diyabetes mellitus, erken doğum tehditi, erken membran rüptürü) bulunmayan 18-36 gestasyon haftasındaki 78 gebe çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 24 gebe kronik sigara içicisi , 25 gebe pasif içici ve 29 gebe ise sigara içmeyen kontrol grubunu oluşturdu. Gebeliği esnasında sigara içenler ilk prenatal vizitte saptandı. Günde on sigaradan az içenler “ az içici “ , daha fazla içenler ise “ çok içici “ olarak sınıflandırıldı. Maternal bilgiler (demografik değişiklikler, obstetrik öykü) elde edildi.

Tüm vakalara ilk olarak fetus ve plasenta anatomisinin değerlendirildiği rutin sonografi yapılarak biyometrik ölçümler alındı. Daha sonra uterin arter, umbilikal arter ve fetal OSA Doppler kan akım analizleri yapıldı. Çalışma grubundaki gebelere son sigara içim zamanı sorularak, ultrason incelemesi ile arasındaki zaman kaydedildi. Tüm Doppler incelemeleri gross fetal hareketler ve solunum yokluğunda yapıldı.

Renkli Doppler ultrasonografi kullanılarak uterin arterlerin eksternal iliak arterleri çaprazladığı yer bulundu ve arterin uterus tarafından olan kısmından kesik akım (“ pulse-wave “ (PW)) Doppler kullanılarak dalga formu kaydedildi. Sağ ve sol uterin arter S/D ve RI hesaplandı. Erken diyastolik çentik varlığı kaydedildi.

Umbilikal arter S/D ve RI, kesik akım (“ pulse-wave “ (PW)) Doppler kullanılarak fetusun hareket etmediği zamanda serbest umbilikal kord segmentinden elde edilen dalga formlarından hesaplandı.

OSA dalga formu indeksleri de kesik akım (“ pulse-wave “ (PW)) Doppler kullanılarak elde edildi. OSA' nın ölçüm yapılacak şekilde belirlenmesi için, fetal başın biparyetal çap ölçümünün yapıldığı transvers kesiti alındı. Bu kesitte renkli Doppler kullanılarak Willis poligonu görüntülendi. Bu görüntüden elde edilen orta serebral arterin proba yakın olan tarafı inceleme için kullanıldı. Kesik akım dalga formu elde etmek için gönderilen ses dalgalarının yönü ile orta serebral arterin doğrultusu arasında yirmi dereceden az açı olmasına özen gösterildi.

Sözü edilen parametreler aynı cihazla ve aynı personelle üçer defa ölçülerek, bulunan değerlerin ortalamaları alındı ve ölçüm sonucu olarak kabul edildi. Ölçümlerde Toshiba Sonolayer (SSH140A) ultrason cihazı ve 6MHz' lik abdominal transduser kullanıldı. Çalışmadaki gebelere herhangi bir farmakolojik tedavi uygulanmadı. Olguların doğum verilerinin belirlenmesinde üniversitemizin doğum kayıtları ile anne ve babalardan alınan bilgilerden faydalanıldı.

Elde edilen tüm veriler skorlanarak istatistik programına aktarıldı. Verilen değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package For Social Sciences) paket istatistik programı kullanıldı. Önemli kısımları 0,05 olarak alındı. Aritmetik değerleri ile girilen verilerin aritmetik ortalama, ortanca ve standart sapmaları bulundu; sıklık ve tabloları çizildi. Gruplar arasında farklılık Mann Whitney U Test, uterin arter akımında çentik varlığı Chi-square Test kullanılarak analiz edildi. Son sigara içimi ile umbilikal ve fetal OSA RI arasındaki ilişki multipl lineer regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, antenatal polikliniğine başvurmuş olan 78 tekil gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan gruplar arasında anne yaşı, gravidite , parite, ultrason ölçümleri sırasındaki gebelik haftası , tahmini fetal ağırlık , AFI (Amniotik sıvı indeksi) ve plasental grade açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 4).

TABLO - 4 : Grupların Demografik Özellikleri

	Aktif içici (n=24)	Pasif içici (n=25)	Sigara içmeyen (n=29)	P
	Median%25%75	Median%25%75	Median%25%75	
Anne yaşı	28 25,25 30,75	30 28,50 33,5	32 27 34,5	NS
Gravidite	1,5 1,0 2,0	2,0 1,0 3,0	2,0 1,0 3,0	NS
Parite	0,0 0,0 1,0	1,0 0,0 1,0	1,0 0,0 1,5	NS
GH	19,5 18,5 26,5	21,5 18,5 27,5	20,0 18,0 24,0	NS
TFA (gr) (Mean±SEM)	793 ± 103	931 ± 113	656 ±112	NS
AFI (cm) (Mean±SEM)	14,5 ± 1,0	15 ± 1,1	14,1 ± 0,5	NS
Plasental grade	2,0 1,0 2,0	2,0 1,0 2,0	1,0 1,0 2,0	NS

NS : İstatistiksel anlamlı fark yok ($p > 0,05$), **GH** :Gebelik haftası, **TFA** : Tahmini fetal ağırlık, **AFI** : Amniotik sıvı indeksi

Çok içici grupta sigara içim süresi ve günde içilen sigara sayısı, az içici gruba göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($11,8 \pm 0,6$ ve $5,7 \pm 0,3$ adet / gün ; $8,1 \pm 0,4$ ve $5,2 \pm 0,3$ yıl) ($p < 0,05$).

Sigara içmeyen, aktif içici ve pasif içici gruplar arasında doğumdaki gestasyonel yaş açısından farklılık yoktu. Ancak aktif içici grupta ortalama fetal ağırlığın sigara içmeyen ve pasif içici gruba göre 350 gr daha az olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p= 0.025$) (Tablo 5).

TABLO – 5 : Grupların Doğum ile İlgili Verileri

	Aktif İçici (n=24)	Pasif İçici (n=25)	Sigara İçmeyen (n=29)	
	Median%25%75	Median%25%75	Median%25%75	P
Doğumdaki GH	38 37 40	38 38 40	38 38 40	NS
Doğum Ağırlığı (gr)*	2950 2710 3357	3290 2750 3417	3300 2760 3550	0,025
Vajinal Doğum	20	19	22	NS
Sezeryan	4	6	7	NS
Apgor Skoru 5 dk < 7	1	3	4	NS

GH : Gebelik haftası , **NS** : İstatistiksel anlamlı fark yok ($p > 0,05$),

* $p < 0,05$: İstatistiksel anlamlı

Umbilikal Arter

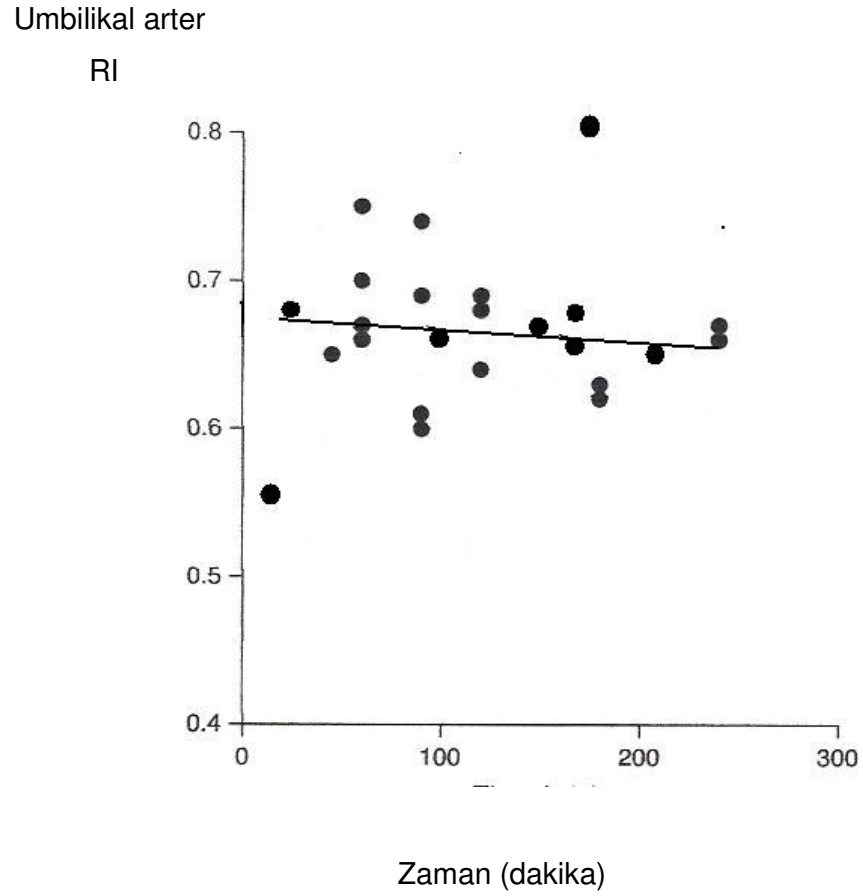
Umbilikal arter median S/D pasif içici ve sigara içmeyen gruba göre aktif içici grupta daha fazlaydı. Ama bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Sigara içmeyen 2,90, Aktif içici 3,21 , Pasif içici 3,06) (P= 0,11) (Tablo 6).

Umbilikal arter median RI' sı aktif içici grupta, pasif içici ve sigara içmeyen gruba göre farklılık göstermiyordu (p=0,51) (Tablo 6).

TABLO-6: Grupların Umbilikal Arter Doppler Parametreleri

	Aktif içici (n= 24)	Pasif içici (n= 25)	Sigara içmeyen (n= 29)	P
Umbilikal S/D (Median[range])	3,21 [2,21-5,20]	3,06 [1,77-3,83]	2,90 [1,83-4,75]	0,11
Umbilikal RI (Median[range])	0,68 [0,55-1,34]	0,68 [0,43-1,41]	0,67 [0,46-1,41]	0,51

Umbilikal arter RI deęerlerinin zamanla dūřme eęilimine raęmen RI ile son sigara ięim zamanı arasında anlamlı bir iliřki saptanmadı (řekil 4).



şekil – 4: Umbilikal arter RI ile son sigara içim zamanı ilişkisi.

Uterin Arter

Uterin arter median S/D ve RI aktif içici grupta, pasif içici ve sigara içmeyen gruba göre daha fazla olmasına rağmen bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi (Sigara içmeyen 2,55, Aktif içici 2,75, Pasif içici 2,63) ($p=0,68$) (Tablo 7). Uterin arter dalga formlarında diyastolik çentiğin aktif içici grupta pasif içici ve sigara içmeyenlere göre daha yaygın görülmesi anlamlıydı (df 1, chi-square 18,03, $p < 0,05$). Bu farklılık az içenlerde de ($p=0,01$) , çok içenlerde de ($p= 0,002$) bulunmaktaydı (Tablo 8).

TABLO- 7: Grupların Uterin Arter Doppler Parametreleri

	Aktif içici (n= 24)	Pasif içici (n= 25)	Sigara içmeyen (n= 29)	P
Uterin S/D (Median [range])	2,75 [1,70-8,82]	2,63 [1,80-8,64]	2,55 [1,85-4,55]	0,68
Uterin RI (Median[range])	0,64 [0,40-0,82]	0,60 [0,46-0,91]	0,56 [0,41-0,80]	0,33

TABLO- 8: Uterin Arterde Erken Diyastolik Çentik Varlığı

	VAR	YOK	P
Aktif içici (n= 24)*	14 (%58,3)	10 (%41,7)	P < 0,05
Pasif içici (n=25)	5 (%20)	20 (%80)	NS
Sigara içmeyen (n= 29)	3 (%10,3)	26 (%89,7)	NS

NS: İstatistiksel anlamlı değil, * İstatistiksel anlamlı (p<0,05)

Orta Serebral Arter

Aktif içicilerde fetal OSA median S/D' si pasif içici ve sigara içmeyen gruba göre daha fazlaydı (Sigara içmeyen 3,0, Aktif içici 3,71, Pasif içici 3,50). Ama aktif içicilerdeki fetal OSA median S/D değerleri, pasif içici ve sigara içmeyen gruba göre istatistiksel farklılık göstermiyordu (p =0,06). Bununla birlikte OSA' nın median RI ' sı aktif içici grupta pasif içici ve içmeyen gruba göre anlamlı olarak daha fazlaydı (Sigara içmeyen 0,68, Aktif içici 0,75, Pasif içici 0,73) (p =0,02) (Tablo 9).

TABLO-9: Grupların OSA Doppler Parametreleri

	Aktif İçici (n= 24)	Pasif İçici (n= 25)	Sigaraİçmeyen (n= 29)	P
OSA S/D (Median[range])	3,71 [2,50-7,0]	3,50 [2,0-7,17]	3,0 [2,0–7,17]	0,06
OSA RI * (Median[range])	0,75[0,64-1,30]	0,73 [0,58-1,23]	0,68 [0,56–1,15]	0,02

* İstatistiksel anlamlı ($p < 0,05$)

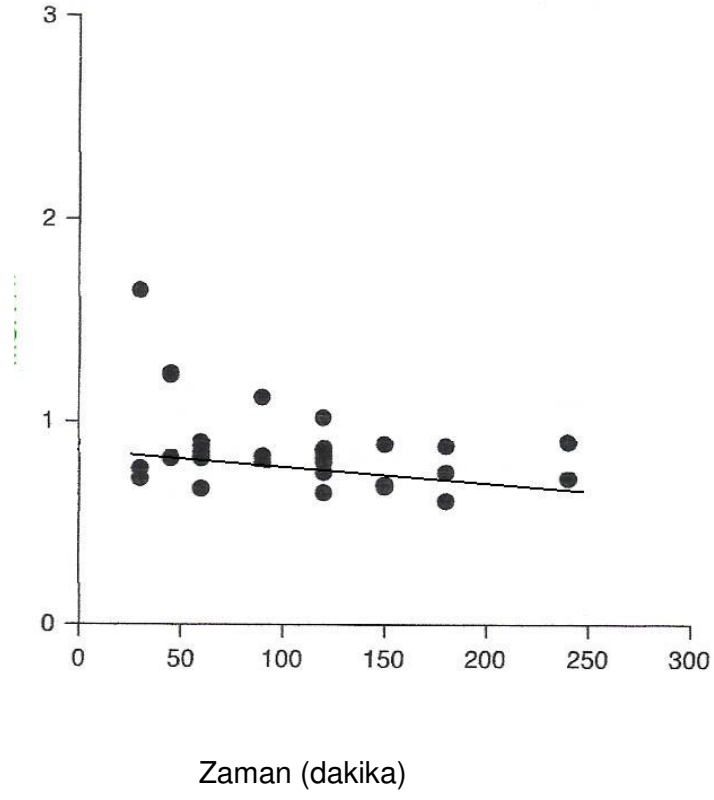
Az içici grup ile çok içici grup arasında fetal OSA median S/D ve RI' sı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,85$, $p = 0,95$) (Tablo 10). Fetal OSA' nın RI ile sigara içimi sonrası geçen zaman ilişkisi, değerler zamanla düşme eğiliminde olmasına rağmen anlamlı değildi (Şekil 5).

TABLO-10 : Az Sigara İçen Grup İle ok Sigara İçen Grubun Karşılaştırılması

	AzSigara İenler (n= 16)	ok Sigara İenler (n= 8)	P
Anne yaşı (median [range])	30 [27 – 33]	27 [23 – 36]	NS
Gravidite	2 [1,0 – 3, 0]	2 [1,0 – 2,5]	NS
Parite	1 [0,0 – 1, 0]	1 [0,0 – 1,0]	NS
Umbilikal S/D	3,15 [2,21 –3,75]	3,55 [2,43–5,20]	0,17
Umbilikal RI	0,69 [0,55–1,34]	0,67 [0,59–1,26]	0,97
OSA S/D	3,75 [2,50–5,50]	3,55 [2,78–7,0]	0,85
OSA RI	0,75 [0,64–1,30]	0,76 [0,64-1,24]	0,95
Uterin S/D	2,89 [1,80–3,89]	2,56 [2,15–8,64]	0,46
Uterin RI	0,60 [0,46–0,78]	0,60 [0,51–0,91]	0,56

NS: İstatistiksel anlamlı değil

Orta serebral arter
RI



Şekil-5: Orta serebral arter RI ile son sigara içim zamanı ilişkisi.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Uterin Arter

Uterin arter Dopplerindeki değişikliklerin kötü gebelik sonuçları ile ilgili olduğu gösterilmiştir (109). Bizim çalışmamızda uterin arter S/D ve RI' sının maternal sigara içiminden belirgin şekilde etkilendiği gösterilememiştir.

Gebelikte uterin vasküler dirençte fizyolojik değişiklikler olur bu da uterusu kan akımını arttırarak fetal gelişmeyi sağlar. Patolojik gebeliklerde, maternal uterin arter Dopplerinde diyastolik akım ve RI' da artış olur (109, 115). Uterin arterde RI' da artış spiral arterlerde patolojik değişiklikler ile ilgilidir (116, 117). Bu da uteroplental kan akımının azalmasına neden olur. Uterin arterde diyastolik çentik varlığı, uterin arterde artmış diyastolik dirence bağlıdır (118,119). Sigara içenlerde uteroplental akım azalması günde içilen sigara miktarı ile ilişkili bulunmuştur (120).

Çalışmamızda sigara içenlerde diyastolik çentik insidansı istatistiksel olarak anlamlı fazla saptandı (df 1, chi-square 18,03 p< 0.05). Plasentasyonun tamamlanmamış olmasından dolayı gebeliğin erken haftalarında (özellikle 26. gebelik haftasından önce) yapılan uterin arter Doppler analizlerinde erken diyastolik çentiğe daha sık rastlanmaktadır (110-112).

Murakoshi ve ark.' ı kendi popülasyonlarında 18-26 gebelik haftaları arasında %40,7 gibi çok yüksek olan bilateral erken diyastolik çentik bulgusunun ileri gebelik haftalarında %6,9' a kadar gerilediğini bildirmişlerdir (112).

Doppler analizlerinin 24-26 gibi daha ileri gebelik haftalarında yapılmasının sensitiviteyi düşürmeden yalancı pozitifliği azalttığı bildirilmektedir (113, 114). Çalışma grubumuzdaki gebelerin çoğunluğunu 20-21 gestasyon haftası civarındaki gebeler oluşturduğundan ve bir kere Doppler analizi yapmış olduğumuzdan, erken diyastolik çentiğin hangi oranda persiste ettiği konusunda yorum yapamıyoruz.

Çalışmamızda uterin arterde erken diyastolik çentik insidansı sigara içenlerde (%58,3) pasif içici (%20) ve sigara içilmeyen gruba (%10,3) göre daha fazlaydı. Bu da sigara içenlerde uterin vasküler dirençte artış olduğunu göstermektedir.

Newnham ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 18-34 gestasyon haftasında uterin arter S/D değeri sigara içmeyen ve içen gebeler arasında farklılık göstermiyordu (121).

Kimya ve arkadaşlarının, sigara içmeyen kontrol grubu ve sigara içen çalışma grubunun bir defa , bir standart sigara içiminden önce ve beş dakika sonrasında yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada; sigara içen grupta sigara içimi öncesi ve sonrası uterin ve umbilikal arter S/D, RI ve PI' da anlamlı bir farklılık saptanmamış ancak sigara içmeyen grupla karşılaştırıldığında hem sigara içimi öncesi hem de sonrasında uterin S/D, RI ve PI anlamlı yüksek saptamışlardır. Bu sonucu da sigara içenlerde nikotinin etkilerine reseptör düzeyinde tolerans gelişmesine bağlamışlardır (122).

Müller ve arkadaşlarının, sigaranın fetal-plasental-maternal hemodinami üzerindeki akut etkilerini araştırmak için yaptıkları bir çalışmada düşük doz (0,5 mg. nikotin ve 6 mg karbonmonoksit) tek bir sigara içilmesinin

ardından yapılan uterin arter Doppler analizinde uterin arter S/D değerinin azaldığı dikkati çekmiştir ve olasılıkla, bu arterlerdeki akış hızının azaldığını değil de arttığını gösteren bir değişiklik olarak yorumlanmıştır (123).

Morrow ve ark.'nın, Müller ve ark.'a benzer metodoloji kullandığı bir çalışmada nikotin dozu 1,6 mg olan sigara içimi ile uterin arter S/D' nin etkilenmediği gösterilmiştir (12).

Sigaranın uteroplental kan akımı üzerine akut etkilerini araştıran başka bir çalışmada, tek bir sigara içimi sonrası maternal arteryal basınçta artışa rağmen intervillöz kan akımında geçici (>15 dk) azalma saptanmıştır (124). Bu etki nikotine bağlı bulunmuştur. Şöyle ki Clark ve arkadaşlarının diğer bir çalışmada koyunlarda nikotin infüzyonunun uterin vasküler direnci arttırdığı gösterilmiştir (125). Bununla birlikte başka bir çalışma da nikotinin uterin arter RI' sını etkilemediğini göstermiştir (126).

Özetle sigaranın uterin dolaşım üzerine akut etkileri ile ilgili çok az fikir birliği vardır. Bu da muhtemelen sigara ile alınan nikotin dozundaki farklılığa ve anne adaylarının içtiği sigara miktarını doğru olarak söylememesine bağlı olabilir. Bizim çalışmamızdaki bulgular da bununla paralellik göstermektedir.

Umbilikal Arter

Çalışmamızda aktif içici grupta umbilikal arter median S/D ve RI' yı pasif içici ve sigara içmeyen gruba göre daha fazla saptamamıza rağmen, istatistiksel anlamda bir fark bulamadık ($p = 0,11$). Bununla birlikte, sigara içen ve içmeyen iki gruba yapılan benzer başka çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bulunmuştur.

Aquedelo ve arkadaşları 23 sağlıklı gebe ile bir defa, bir standart sigara içimi öncesi ve on dakika sonrası yaptıkları bir çalışmada bizimkine benzer şekilde sigara içimi ile umbilikal arter Doppler parametrelerinde anlamlı bir farklılık bulamamışlardır (127).

Müller ve ark. 'ı , Ateş ve ark.' ının yaptıkları çalışmalarda da, günde bir defa bir tane standart sigara içen hastalardaki umbilikal arter Doppler analizlerinde bizimkine benzer şekilde anlamlı farklılık bulunmamıştır (123, 130).

Kimya ve arkadaşlarının, sigara içmeyen kontrol grubu ve sigara içen çalışma grubunun bir defa , bir standart sigara içiminden önce ve beş dakika sonrasında yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada; sigara içen grupta sigara içimi öncesi ve sonrası umbilikal arter S/D, PI ve RI' da anlamlı bir farklılık saptanmamış ancak sigara içmeyen grup ile karşılaştırılığında hem sigara içimi öncesi hem de sonrası umbilikal arter S/D anlamlı yüksek saptanmıştır (122).

Castro ve arkadaşları, Lindblad ve arkadaşları; günde bir defa iki tane standart sigara içiminden sonra umbilikal arter S/D, RI ve PI değerlerinin azaldığını saptamışlardır (128, 129).

Morrow ve arkadaşlarının tek bir sigara içiminden sonra yaptığı çalışmada ise umbilikal arter S/D' sinin arttığını saptamıştır (12).

Lindblad ve arkadaşları , günde bir defa bir tane standart sigara içen hastalarda, her biri 1,6 mg nikotin içeren iki sigara içilmesinin hemen ardından umbilikal arterde gözlenen değişikliklerin olmamasını, söz konusu etkinin, inhale edilen nikotin dozu ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Sigaranın plasental damarlar düzeyinde olan etkisi nikotine bağlıdır. Şöyle ki kronik sigara içicilerinde nikotin verildikten sonra umbilikal arter RI' da artış saptanmıştır. Aynı zamanda koyunlarda da nikotin infüzyonunun umbilikal-plasental vasküler rezistansı arttırdığı saptanmıştır (125). Yine bunu destekleyen bir çalışmada umbilikal arter RI' da en fazla artışa tekrarlayan dozlarda nikotin verilmesinin neden olduğu saptanmıştır (126). Sigara içimi ile akım ölçümleri arasında geçen sürelerin ve vazoaaktif ajan dozlarının farklı olması akut etkilerin değişik bulunmasına sebep olmuştur.

Sigaranın kronik etkileri muhtemelen plasental damarlarda dilatasyon kaybına bağlıdır. Yapılan çalışmalarda sigara tiryakilerinin fetuslarında umbilikal arterlerde Prostaglandin ve NO seviyelerinin azalmış olduğu bulunmuştur (131, 132). İn vitro çalışmalarda sigara içenlerin umbilikal damarlarında Tromboksan sentezinin azaldığı fakat bunun nikotine bağlı olmadığı bununla birlikte nikotinin fetal plateletlerde TxA2 sentezini azaltabileceği gösterilmiştir (133). Kronik sigara içimi vasküler yatakta yapısal değişikliklere neden olarak umbilikal-plasental vasküler rezistansı etkileyebilir (134). Bununla birlikte sigara tiryakilerinin plasental damarlarındaki yapısal değişiklikler tüm çalışmalarda gösterilememiştir (135, 136).

Orta Serebral Arter

Çalışmamızda aktif sigara içen grupta pasif içici ve sigara içmeyen gruba göre fetal OSA RI' sını istatistiksel anlamlı artmış bulduk (p =0,02). Bununla birlikte çok içici ve az içici grup arasında fetal OSA RI açısından fark yoktu.

Literatürde sigara içicilerinin fetal OSA Doppler parametreleri ile ilgili az sayıda yayın bulabildik. Bunlardan Müller ve ark.' ı, Ateş ve ark.' ı bir defa bir tane standart sigara içen hastalarda fetal OSA Doppler parametrelerinde herhangi bir değişiklik saptamamışlardır.

Aquelo ve arkadaşları da 23 sağlıklı gebede yaptıkları bir çalışmada, bir defa bir standart sigara içimi öncesi ve 10 dakika sonrasına kadar yaptıkları Doppler analizlerinde fetal OSA akım analizlerinde herhangi bir değişiklik saptamamışlardır (127).

Albuquerque ve arkadaşlarının çalışmasında sigara içenlerle içmeyenler arasında fark bulunamamış, sadece az içicilerle çok içiciler arasında OSA RI' sı açısından anlamlı fark bulunmuştur. Kuzu fetuslarında ise intravenöz nikotin verilmesinin ardından serebral damar RI' sınırının arttığı bulunmuştur (126, 137).

Bizim çalışmamız insanlarda sigara içenlerle içmeyenler arasında fetal OSA RI' sınırının etkilendiğini gösteren az sayıda çalışmalardan birisi olması nedeniyle değerlidir..

Sigara içenlerde fetal kanda oksijen konsantrasyonunun azalması, serebral oksijenasyonu azaltabilir. Bu da beyin gelişiminde ciddi olumsuzluklara sebep olabilir. Çalışmamızda inhale edilen nikotin dozu OSA' daki değişiklikler için yeterli, uterin ve umbilikal arterdeki değişiklikler için yetersiz olabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sigara İimine Zamana Bağlı Vasküler Cevap

Fetal ve maternal vasküler dirençte, sigara içim zamanına bağlı değişiklikler net olarak ortaya konamamıştır. Biz alışmamızda bir defa bir standart tek sigara içiminden 30 ila 300 dk sonrasına kadar Doppler ölçümleri yaptık. Bu zaman aralığında akım analizlerinde anlamlı bir değişim gözlemedik. Bununla birlikte 30 dakikadan az süre içindeki kısa dönem etkileri gözardı etmiş olduk.

Nikotinin yarılanma ömrü 1–2 saattir ve vasküler etkileri kısa sürelidir (138). Fakat nikotinin primer vazoaktif metaboliti olan kotinin uzun yarılanma ömrüne bağlı uzamış etkilere sahiptir. Kotinin yarılanma ömrü 15–20 saattir ve serum konsantrasyonları nikotinin on katıdır (139).

Müller ve arkadaşları, düşük doz nikotin (0,5 mg) içeren sigaranın iilmesinden hemen sonra uterin arter S/D' de uteroplental direncin düşmesine bağlı geçici bir azalma saptamışlardır. Ancak umbilikal ya da fetal OSA S/D değerlerinde herhangi bir değişiklik saptayamamışlardır. Kanıt olarak başka bir çalışmada 35–40 gestasyon haftası arasındaki gebelerde tek bir sigara içiminden sonra intervillöz kan akımında azalma bulunmuştur (140).

Kimya ve arkadaşlarının 22 sağlıklı gebede bir defa, bir standart sigara içiminden beş dakika sonra yaptıkları çalışmada uterin ve umbilikal arter S/D, RI ve PI' sında herhangi bir değişiklik saptamamışlardır (122).

Sağlıklı gebelerde tek bir sigara içiminden on dakika sonra yapılan diğer çalışmalarda da uterin, umbilikal, fetal OSA Doppler parametrelerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (141,127).

Çalışmalardaki değişik bulgular nikotin dozunun ve sigara içim tarzının farklı olmasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda, aktif sigara içiminin fetal OSA RI' sını istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığını saptadık ($p = 0,02$). Uterin arter ve umbilikal arter Doppler parametrelerinde pasif içici ve sigara içmeyen gruba göre artış bulsak da, istatistiksel fark saptayamadık. Bunun da vaka sayısının az olmasına ve inhale edilen nikotin dozunundaki farklılığa bağlı olduğunu düşündük. Aynı zamanda aktif içici grupta diyastolik çentik insidansının diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek olmasını artmış uteroplental direncin bir göstergesi olarak düşündük. Ama vakalara bir kez Doppler analizi yaptığımız için persiste edip, etmediğini saptayamadık.

Fetal OSA ve umbilikal arter RI' sı ile son sigara içim zamanı arasında anlamlı bir ilişki olmaması da sigaranın etkilerinin akuttan ziyade kronik olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada düşük nikotin dozlarının uteroplental ve fetal dolaşım hemodinamiği üzerindeki etkilerini araştırdık. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak pasif içici grup ayrıca değerlendirildi. Deneklerin gittikçe artan nikotin dozlarıyla temas edeceği bir çalışma, bu çalışmada elde ettiğimiz bulgularla literatürde yer alan bulgular arasındaki farklara açıklık getirecektir.

Anne adayının sigara içmesinin fetoplental dolaşım üzerindeki etkilerini daha az sayıda parametreyle inceleyecek çalışmalar, tetkiklerin daha kolay ve çalışma popülasyonunun daha kalabalık olmasını sağlayacaktır.

Fetusun sigarayla temasına eşlik eden fizyolojik ve patolojik değişikliklerin ele alınacağı daha başka çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Sigara içen gebelerin fetuslarında meydana gelen hemodinamik değişiklikler henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir; bu değişikliklerin yalnızca vazokonstriksiyon ve vazodilatasyonla sınırlı olmadığı, ortaya konulması gereken daha karmaşık histolojik ve biyokimyasal değişikliklerin de söz konusu olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Shah NR, Braeken MB. A systematic review and metaanalysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:465 -72
2. Cnattingius S, Granath F, Petersson G. The influence of gestational age and smoking habits on the risk of subsequent preterm deliveries. *N Engl J Med* 1999;341:943 -8
3. Brooke OG, Anderson HR, Bland JM, et al. Effects on birth weight of smoking, alcohol, caffeine, socioeconomic factors and psychosocial stress. *Br Med J* 1989;298:795 -801
4. Windham GC, Behren JV, Waller K, et al. Exposure to environmental tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1999;149:243 -7
5. Li CQ, Windsor RA, Perkins L, et al. The impact on infant birth weight and gestational age of cotinine-validated smoking reduction during pregnancy. *JAMA* 1993;269:1519 -24
6. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR, et al. Cigarette smoking and birthweight: type of cigarette smoked and a possible threshold effect. *Int J Epidemiol* 1991;20:405 -12
7. Sadler L, Belanger K, Saftlas A, et al. Environmental tobacco smoke exposure and small-for-gestational-age birth. *Am J Epidemiol* 1999;150:695-705
8. Vorherr H. Factors influencing fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:577-88

9. Dwyer T, Pansonby AL, Couper D. Tobacco smoke exposure at one month of age and subsequent risk of SIDS-A prospective study. *Am J Epidemiol* 1999;149:593-602
10. Slotkin TA, Epps TA, Stenger ML, et al. Cholinergic receptors in heart and brainstem of rats exposed to nicotine during development: implications for hypoxia tolerance and perinatal mortality. *Dev Brain Res* 1999;113:1-12
11. Larsen LG, Clausen HV, Jansson L. Stereologic examination of placentas from mothers who smoke during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:531-7
12. Morrow RJ, Ritchie JWK, Bull SB. Maternal cigarette smoking: the effects on umbilical and uterine blood flow velocity. *Am J Obstet Gynecol* 1998;159:1069-71
13. Becker R, Vonk R, Vollert W, Entezami M. Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks: risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch. *J Perinat Med* 2002;30:388-94
14. Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Mater Neonatal Med* 2002;12:78-88
15. Kallen K. Maternal smoking during pregnancy and infant head circumference at birth. *Early Human Dev* 2000;58:197-204
16. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther* 1988;285:931-45

17. Khong TY, De Wolf, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:1049-59

18. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972;1:177

19. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Uteroplacental blood flow velocity-time waveforms in normal and complicated pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1985;92:39-45

20. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L, Rochelson B, Koenigsberg M. Uterine artery Doppler velocimetry in pregnant women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:806-13

21. Steel SA, Pearce JM, McParland P, Chamberlain GV. Early Doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990;335:1548-51

22. Ferrazi E, Bulfamante GP, Barbera A, Pavesi A. Normotensive preclampsia: Evidence from uterine Doppler velocimetry and decidual-placental pathology. Abstract no. 83 presented at the Third World Congress of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Las Vegas, Nevada, 1993

23. Newnham JP, Patterson LL, James IR, Diepeveen DA, Reid SE. An evaluation of the efficacy of Doppler flow velocity waveform analysis as a screening test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:403-10

24. Zimmermann P, Eirio V, Koskinen J, Kujansuu E, Ranta T. Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation : comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9:330-8

25. Jacobson SL, Imhof R, Manning N, Mannion V, Little D, Rey E, Redman C. The value of Doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:110-4

26. Arduini D, Rizzo G, Romanini C, Mancuso S. Utero-placental blood flow velocity waveforms as predictors of pregnancy-induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 26: 335-41

27. North RA, Ferrier C, Long D, Towlend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 83: 378-86

28. Harrington KF, Campbell S, Bewley S, Bower S. Doppler velocimetry studies of the uterine artery in the early prediction of preeclampsia and intra-uterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42 (Suppl) : S 14-20

29. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 78-83

30. Gosling R, King D. Ultrasonographic. In: Hascus AW, Adamson L, eds. *Arteries and veins*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1975: 61-98

- 31.** Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutane. In : Pourcelot L, ed.Seminaire INSERM. Paris: Editions INSERM; 1974: 213-240
- 32.** Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Duignan NM. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 780-5
- 33.** Brosens I, Dixon HG.The anatomy of the maternal side of the placenta. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1966; 73: 357-63
- 34.** Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I.Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. Placenta 1980; 1: 3-19
- 35.** Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, Bracero L, Rochelson B, Grunfeld L. Development of the uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 1031-6
- 36.** Al-Ghazali W, Chapman MG, Allan LD. Doppler assessment of the cardiac and uteroplacental circulations in normal and complicated pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95: 575-80
- 37.** Robertson WB, Brosens I, Dixon G. Uteroplacental vascular pathology. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1975; 5: 47-65
- 38.** Hamid R, Robson M, Pearce CN. Low dose aspirin in women with raised maternal serum alpha-fetoprotein and abnormal Doppler waveform patterns from the uteroplacental circulation. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 481-4
- 39.** Brosens I, Dixon HG, Robertson WB. Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. Br J Obstet Gynaecol 1977; 84: 656-63

40. Sheppard BL, Bonnar J. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in pregnancy complicated by fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1976;83: 948-59

41. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:876-81

42. Huistin J, Foidart JM, Lambotte R. Maternal vascular lesions in pre-eclampsia and intrauterine growth retardation: light microscopy and immunofluorescence. *Placenta* 1983; 4: 489-98

43. Schulman H, Ducey J, Farmakides G, Guzman E, Winter D, Penny B, Chi-Lee. Uterine artery Doppler velocimetry: the significance of divergent systolic/diastolic ratios. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1539-42

44. Hanretty KP, Whittle MJ, Rubin PC. Flow velocity waveforms in pregnancy-induced hypertension: a re-appraisal. *Lancet* 1988; 1: 850-2

45. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Flow velocity waveforms in the maternal uteroplacental and fetal umbilical placental circulations. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 155-63

46. Oosterhof H, Aarnoudse JG. Ultrasound pulsed Doppler studies of the uteroplacental circulation: the influence of sampling site and placenta implantation. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 33: 75-9

47. Kofinas AD, Penry M, Simon NV, Swain M. Interrelationship and clinical significance of increased resistance in the uterine arteries in patients with hypertension or preeclampsia or both. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 601-6

48. Kofinas AD, Penry M, Swain M, Hatjis CG. Effect of placental laterality on uterine artery resistance and development of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1536-9

49. Kofinas AD, Penry M, Greiss FC Jr, Meis PJ, Nelson LH. The effect of placental location on uterine artery flow velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1504-8

50. Deutinger J, Rudelstorfer R, Bernaschek G. Vaginosonographic velocimetry of both main uterine arteries by visual vessel recognition and pulsed Doppler method during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1072-6

51. Thaler I, Manor D, Itskovitz J, Rottem S, Levit N, Timor-Tritsch I, Brandes JM. Changes in uterine blood flow during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 121-5

52. den Ouden M, Cohen-Overbeek TE, Wladimiroff JW. Uterine and fetal umbilical artery flow velocity waveform indices in normal first trimester pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 716-9

53. Kofinas AD, Espeland MA, Penry M, Swain M, Hatjis CG. Uteroplacental Doppler flow velocity waveform indices in normal pregnancy: a statistical exercise and the development of appropriate reference values. *Am J Perinatol* 1992; 9: 94-101

54. Thoresen M, Wesche J. Doppler measurements of changes in human mammary and uterine blood flow during pregnancy and lactation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67: 741-5

55. Maulik D, Yarlagadda AP, Youngblood JP, et al. Components of variability of umbilical arterial Doppler velocimetry: A prospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 6: 1406-1412

56. Trudinger BJ, Stevens D, Connelly A, et al. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: The effects of embolization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1443-1449.

57. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM, et al. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: Clinical significance *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 23-30.

58. Fleischer A, Schulman H, Farmakides G, et al. Umbilical velocity wave ratios in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 502-506.

59. Devoe LD, Gardner P, Dear C, et al. The significance of increasing umbilical artery systolic-diastolic ratios in third-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 684-7.

60. Rochelson BL, Schulman H, Fleischer A, et al. The significance of increasing umbilical artery systolic-diastolic ratios in third-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 684-7.

61. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small for gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1262-1270.

62. Deter RL, Wasserstrum N, et al. Fetal heart rate influence on the pulsatility index in the middle cerebral artery. *J Clin Ultrasound* 1991;19: 149-53.

- 63.** Dobbing J, Sands J. Timing of neuroblast multiplication in developing human brain. Nature 1970; 226:639-40
- 64.** <http://www.who.int/psa/toh/Alert/apr96/5.html>. Health Effects. Risks of tobacco use.
- 65.** <http://www.who.int/ntday98/ad98e-9.htm>. Message from the Director General of the World Health Organisation for World No-Tobacco day 1998.
- 66.** <http://www.who.int/ntday/ntday98/ad98e-9.htm>. Reducing the sales of tobacco to minors in New South Wales, Australia.
- 67.** <http://www.who.int/ntday98/ad98e-12.htm>. Changing the environment to help kids grow up tobacco-free.
- 68.** Dünya Tütün ve Tütün Mamülleri Ticareti Bülteni 25.11.1998.
- 69.** <http://www.who.int/psa/toh/Alert/jul96/E/11.html>. An International Framework Convention for Tobacco Control.
- 70.** <http://www.who.int/psa/toh/Alert/jul96/E/4b.html>. The fifth WHO European Seminar for a Tobacco-free Europe.
- 71.** <http://www.who.int/psa/toh/Alert/jul96/E/8.html>. Updates on global and regional tobacco or health action plans.
- 72.** <http://www.who.int/psa/toh/Alert/jul96/E/2.html>. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic.
- 73.** <http://www.who.int/ntday/ntday98/ad98e-4.htm>. Tobacco use among young people.

- 74.** Holbrook JH. Tobacco. In: Wilson JD., eds. Principles of Internal Medicine. Newyork: Mc Graw Hill, 1991: 2158-61
- 75.** Benovitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. N Eng J Med 319: 1982-88.
- 76.** <http://www.metu.edu.tr/home/www61/pitane/sigara/s1.htm>.SİGARA
- 77.** <http://www.drugwatch.org/Documents/mj.html>. Comparative analysis of main stream smoke from marihuana and tobacco refence cigarette.
- 78.** Blum A. Cancer Prevention: Preventing Tobacco-Related Cancers. De Vita VT., eds. Cancer. Phladelphia: Lippincott-Raven, 1977: 545-57
- 79.** Hellerstein S; Sachs B. Smoking and women's health. ACOG Educational Bulletin 1997; 240: 933-45.
- 80.** Krishnamurthy S. Maternal tobacco use and adverse reproductive outcome. Nati Med J India 1997; 10 (1): 2-4.
- 81.** Morales AW;Marks MN;Kumar R. Smoking in pregnancy: A study of psychosocial and reproductive risk factors. J Psychosom Obstet Gyneacol 1997; 18 (4): 247-54.
- 82.** Kubista E. Smoking in pregnancy. Wien Med Wochenschr 1994; 144 (22-23): 529-31
- 83.** Tager IB; Ngo L; Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152 (3): 977-83.

84. Walsh RA. Effects of maternal smoking on adverse pregnancy outcomes: Examination of the criteria of causation. *Hum Biol* 1994; 66 (6): 1059-92.

85. Walington WB; Gwinn K; Riley HD Jr. Who is counselling the pregnant women who smoke? A pediatric viewpoint. *J Tenn Med Assoc* 1995; 88 (1): 7-9.

86. Groff JY; Mullen PD; Mongoven M; Burau K. Prenatal weight gain patterns and infant birthweight associated with maternal smoking. *Birth* 1997; 24 (4):234-9.

87. Miyao M; Furuta M; Matsushita Y; Ogiso M; Ishihara S; Teo PC. A matched-pair longitudinal study on the relationship between maternal smoking and head circumference of newborns. *Tohoku J Exp Med* 1995; 175 (2): 135-7.

88. Cornelius MD; Taylor PM; Geva D; Day NL. Prenatal tobacco and marijuana use among adolescents: Effects on offspring gestational age, growth, and morphology. *Pediatrics* 1995; 95 (5): 738-43

89. McFarlane J; Parker B; Soeken K. Physical abuse, smoking, and effects on birth weight. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1996; 25 (4): 313-20.

90. Maruoka K; Yagi M; Akazwa K; Kinukawa N; Ueda K; Nose Y. Risk factors for low birth weight in Japanese infants. *Acta Paediatr* 1998; 87(3): 304-9.

91. Roquer JM; Figueras J; Botet F; Jimenez R. Influence on fetal growth of exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Acta Paediatr* 1995; 84 (2): 118-21.

92. Hellerstedt WL; Himes JH; Story M; Alton IR; Edwards LE. The effects of cigarette smoking and gestational weight change on birth outcomes in obese and normal-weight women. *Am J Public Health* 1997; 87 (4): 591-6.

93. Peacock JL; Bland JM; Anderson HR. Preterm delivery: effects of economic factors, stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ* 1995; 311 (7004): 531-5.

94. Verkerk PH; Buitendijk SE; Verlovee-Vanhorick SP. Differential misclassification of alcohol and cigarette consumption by pregnancy outcome. *Int J Epidemiol* 1994; 23 (6): 1218-25.

95. Wisborg K; Henriksen TB; Hedegaard M; Secher NJ. Smoking during pregnancy and preterm delivery. *Ugeskr Laeger* 1998; 160 (7): 1033-7.

96. Alexander GR; Korenbrot CC. The role of prenatal care in preventing low birth weight. *Future Child* 1995; 5 (1): 103-20.

97. Kalinka J; Hanke W. Tobacco smoking-a risk factor for intrauterine growth retardation, preterm delivery and low birth weight. *Ginekol Pol* 1996; 67 (2): 75-81.

98. Strobino DM; Ensminger ME; Kim YJ; Nanda J. Mechanisms for maternal age differences in birth weight. *Am J Epidemiol* 1995; 142 (5): 504-14.

99. Muscati SK; Gray-Donald K; Newson EE. Interaction of smoking and maternal weight status in influencing infant size. *Can J Public Health* 1994; 85 (6): 407-12.

100. Hen LH; Petiti DB. Case-control study of passive smoking and the risk of small-for-gestational-age to term. *Am J Epidemiol* 1995; 142 (2): 158-65.

101. Jazayeri A; Tsibris JC; Spellacy WN. Umbilical cord plasma erythropoietin levels in pregnancies complicated by maternal smoking. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178 (3): 433-5.

102. Heinz-Erian P; Spitzmuller A; Schrocksnadel H; Bimbacher R. Maternal smoking and inhibition of fetal growth factor. *JAMA* 1998; 279 (24): 1954.

103. Lee MJ. Marijuana and tobacco use in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25 (1):65-83.

104. Richardson GA; Day NL; Goldschmidt L. Prenatal alcohol, marijuana, and tobacco use: infant mental and motor development. *Neurotoxicol Teratol* 1995;17 (4): 479-87.

105. Smoking triggers cleft palate development (news). *J Am Dent Assoc* 1995; 126 (9): 1212-1214.

106. Iscan A; Yiğitoğlu MR; Ece A; Ari Z; Akyıldız M. The effect of cigarette smoking during pregnancy on cord blood lipid, lipoprotein and apolipoprotein levels. *Jpn Heart J* 1997; 38 (4): 497-502.

107. Wenderlein JM. Smoking and pregnancy. *Z Arzti Fortbild (Jena)* 1995; 89 (5): 467-71.

108. Zaren B; Lindmark G; Bergsjö P. Hemoconcentration in smoking mothers is associated with impaired fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76 (10):933-41.

109. Becker R, Vonk R, Vollert W, Entezami M. Doppler sonography of uterine arteries at 20 – 23 weeks: risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch. *J Perinat Med* 2002 ; 30: 388 – 94

110. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, Cohen – Overbeek T Hernandez C – Qualitative assessment of uteroplacental blood flow : early screening test for high – risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 649 – 53

111. Harrington K, Cooper D, Lees C, Hecher K, Campbell S. Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of preeclampsia, placental abruption or delivery of small-for gestational age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7; 182-8

112. Murakoshi T, Sekizuka N, Takakuwa K, Yoshizawa H, Tanaka K. Uterine and spiral artery flow velocity waveforms in pregnancy – induced hypertension and/or intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 122-8

113. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two stage screening of uterine arteries using the early diastolik notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993;82 :78-83

114. Antsaklis A, Daskalakis G, Tzortzis E, Michalos S. The effect of gestational age and placental location on the prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler velocimetry in low-risk nulliparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 635-9

115. Olafsson P, Laurini RN, Marsal K. A high uterine artery pulsatility index reflects a defective development of placental bed spiral arteries in pregnancies complicated by hypertension and fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 3: 240-5

116. Lacci M, Nazzaro G, De Placido G, Nazzaro A, Colacurci N, Matagnani S, et al. Correlation of Doppler and placental immunohistochemical features in normal and intrauterine growth-retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 240-5

117. Sağol S, Özkinay E, Öztekin K, Özdemir N. The comparison of uterine artery Doppler velocimetry with the histopathology of the placental bed. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1999; 39: 324-9

118. Aquilina J, Barnett A, Thompson O, Harrington K. Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16: 163-70

119. Tolbert DG. Uterine flow velocity waveform shape as an indicator of maternal and placental development failure mechanisms: a model-based synthesizing approach. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 6: 261-71

120. Philipp K, Pateisky N, Endler M. Effects of smoking on uteroplacental blood flow. Gynecol Obstet Investig 1984; 17:179-82

121. Newnham JP, Patterson L, James I, Reid SE. Effects of maternal cigarette smoking on ultrasonic measurement of fetal growth and on doppler flow velocity waveforms. Early Hum Dev 1990; 24: 23-36

122. Kimya Y, Cengiz C, Ozan O, and Kolsal N. Acute Effects of Maternal Smoking on the Uterine and Umbilical Artery Blood Velocity Waveforms. J Matern Fetal Invest 1998; 8: 79-81

123. Muller JS, Antunes M, Behle I, Teixeira L, Zielinsky P. Acute effects of maternal smoking on fetal-placental-maternal system hemodynamics. Arq Bras Cardiol 2002 ; 78: 148-55

124. Lehtovirta P, Forss M. The acute effect of smoking on uteroplacental blood flow in normotensive and hypertensive pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1980; 18: 208-11

- 125.** Clark KE, Irion GL. Fetal hemodynamic response to maternal intravenous nicotine administration. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1624-31
- 126.** Arbeille P, Bosc M, Vaillant MC, Tranquart F. Nicotine-induced changes in the cerebral circulation in ovine fetuses. *Am J Perinatol* 1992; 9: 270-4
- 127.** Aqudelo R, Schneider KT, Dumler EA, Graef H. The effect of smoking on the resistance index of the umbilical artery and the middle cerebral artery. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1992; 52: 549.
- 128.** Castro LC, Allen R, Ogunyemi D, Roll K and Platt LD. Cigarette smoking during pregnancy: acute effects on uterine flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 551-55
- 129.** Lindblad A, Marsal K, Andersson K-E. Effect of nicotine on human fetal blood flow. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 371-82
- 130.** Ateş U, Ata B, Armağan F, Has R and Sidal B. Acute effects of maternal smoking on fetal hemodynamics. *Int Journ of Gynecol&Obst* 2004; 87: 14-18
- 131.** Ahlsten G, Ewald U, Tuvemo T, Prostacyclin-like activity in umbilical arteries is dose-dependently reduced by maternal smoking and related to nicotine levels. *Biol Neonate* 1990; 58: 271-8
- 132.** Ulm MR, Plockinger B, Pirich C, Gryglewski RJ, Sinzinger HF. Umbilical arteries of babies born to cigarette smokers generate less prostacyclin and contain less arginine and citrulline compared with those of babies born to control subjects. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1485-7

- 133.** Ylikorkala O, Viinikka L, Lehtovirta P. Effect of nicotine on fetal prostacyclin and thromboxane in humans. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 102-5
- 134.** Burton GJ, Palmer ME, Dalton KJ. Morphometric differences between the placental vasculature of non-smokers, smokers and ex-smokers. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 907-15
- 135.** Economides D, Braithwaite J. Smoking pregnancy and the fetus. *J R Soc Med* 1994; 114: 198-201
- 136.** Teasdale F, Ghislaine JJ. Morphological changes in the placentas of smoking mothers: a histomorphometric study. *Biol Neonate* 1989; 55:259
- 137.** Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol* 1996; 20: 115-26
- 138.** Kyeremates GA, Vesell ES. Metabolism of nicotine. *Drug Metab Rev* 1991; 23: 3-41
- 139.** Benowitz NL, Jacob III P. Nicotine and cotinine elimination pharmacokinetics in smokers and nonsmokers. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 84-7
- 140.** Lehtovirta P, Fors M. The acute effect of smoking on intervillous blood flow of the placenta. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 729-31
- 141.** Tulzer G, Bsteh M, Arzt W, Tews G, Schmitt K, Huhta JC. Acute effects of cigarette smoking on fetal cardiovascular and uterine doppler parameters. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1993; 53: 689-92

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında aldığım uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, katkı ve emeklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet ESMER ve değerli hocalarım Prof. Dr. Mehpare TÜFEKÇİ, Prof. Dr. Candan CENGİZ, Prof. Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRÇÜ, Prof. Dr. Gürkan UNCU, Prof. Dr. Osman DEVELİOĞLU ve Doç. Dr. Hakan OZAN'a,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarında bilgi ve tecrübelerini paylaşan Sayın Prof. Dr. Yalçın KİMYA' ya

Rotasyonlarım sırasında katkısı olan diğer anabilim dallarındaki Sayın hocalarıma,

Birikimlerinden faydalandığım uzmanlarım Sayın Uzman Dr Pınar Öztürk, Sayın Uzman Dr. Şefik Eser ÖZYÜREK ve özellikle pratik eğitimimde sabır ve içtenlikle çaba harcayan Sayın Uzman Dr. Kemal ÖZERKAN' a

Berber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Hastanemizde hizmet veren tüm sağlık personeline,

Her zaman sevgi ve destek gördüğüm kardeşim AYGÜN ,sevgili eşim ÖMER ve biricik oğlum BARTU' ya,

TEŞEKKÜR EDERİM...

Dr. Aylin AKŞAN
Ağustos 2006/ BURSA

ÖZGEÇMİŞ

Zonguldak' da 1977 yılında doğdum. İlköğretimimin ilk iki yılını Zonguldak' da, son üç yılını Trabzon iline bağlı Maçka Cumhuriyet İlköğretim Okulu' nda, orta öğretimimi Maçka Lisesi' nde, lise öğretimimi ise Trabzon Lisesi' nde tamamladım. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İstanbul Tıp' tan 2000 yılında mezun oldum. Tıpta Uzmanlık Sınavı ile 2001 Nisan döneminde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı' nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. Evliyim ve bir çocuk annesiyim. Halen uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.

